

Aus der Klinik und Poliklinik Großhadern  
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

**Die brusterhaltende Chirurgie des Mammakarzinoms  
in der Universitätsfrauenklinik von 2001 bis 2006**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nil Celik

aus

Paderborn

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Frieze

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Rüdiger Baumeister

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. S. Kahlert

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 03.07.2014

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Epidemiologie und Diagnose des Mammakarzinoms .....	1
1.2	Therapie .....	3
1.2.1	Neoadjuvante Therapie.....	4
1.2.2	Operative Therapie .....	4
1.2.3	Adjuvante Therapie .....	5
1.2.4	Nachsorge .....	6
1.3	Rezidiv.....	7
1.3.1	Lokalrezidiv.....	7
1.3.2	Regionäres Rezidiv.....	8
1.3.3	Fernmetastasen .....	8
1.3.4	Diagnose und Therapie.....	8
2	Fragestellung .....	9
3	Patientinnen und Methoden .....	10
3.1	Patientinnenkollektiv .....	10
3.2	Stratifizierung der Variablen.....	10
3.2.1	Diagnose.....	10
3.2.2	Altersverteilung .....	11
3.2.3	Menopausenstatus .....	11
3.2.4	Stadieneinteilung gemäß der TNM-Klassifikation.....	11
3.2.5	Nodalstatus .....	11
3.2.6	Fokalität.....	12
3.2.7	Grading.....	12
3.2.8	Histologie der invasiven Karzinome .....	12
3.2.9	In-situ-Karzinome: DCIS und LCIS.....	13
3.2.10	Lymphangiosis Carcinomatosa .....	13
3.2.11	Hormonrezeptorstatus .....	13
3.2.12	HER-2/neu Status.....	13
3.3	Beurteilung der Resektionsränder .....	14
3.4	Statistische Methoden.....	16
4	Ergebnisse .....	17

4.1	Demographie des Kollektivs .....	17
4.1.1	Überblick über die primären Befunde im Gesamtkollektiv.....	17
4.1.2	Altersverteilung .....	19
4.1.3	Menopausenstatus .....	21
4.1.4	Tumorstadium .....	21
4.1.5	Nodalstatus .....	22
4.1.6	Metastasen bei Erstdiagnose.....	23
4.1.7	Tumorseite des Primärtumors.....	24
4.1.8	Fokalität.....	24
4.1.9	Grading.....	24
4.1.10	Histologie .....	25
4.1.11	Lymphangiosis Carcinomatosa .....	26
4.1.12	Hormonrezeptorstatus .....	26
4.1.13	HER-2/neu Status .....	27
4.2	Therapie .....	28
4.3	Charakteristiken des Primärresektates.....	30
4.3.1	Resektionsränder .....	30
4.3.2	Anzahl knapper Schnittflächen.....	31
4.3.3	Knappster Resektionsrand.....	31
4.3.4	Ventraler Resektionsrand .....	32
4.3.5	Dorsaler Resektionsrand.....	33
4.4	Charakteristiken der Nachresektate .....	35
4.4.1	Tumorbefall des primären Nachresektates .....	35
4.4.2	Resektionsstatus nach dem primären Nachresektat.....	35
4.4.3	Tumorbefall des sekundären Nachresektates .....	36
4.4.4	Endgültiger Resektionsstatus.....	36
4.5	Der schrittweise erzielte Resektionsstatus im Überblick .....	37
4.6	Krankheitsverlauf .....	37
4.6.1	Überlebensrate aller Patientinnen.....	38
4.6.2	Krankheitsfreie Überlebenszeit .....	38
4.7	Das Lokalrezidiv.....	39
4.7.1	Überlebensrate der Patientinnen mit Lokalrezidiv .....	41
4.7.2	Einflussfaktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidivs.....	42

4.7.3	Abhängigkeit des operativ erreichbaren Resektionsstatus von tumorbiologischen Komponenten .....	64
4.7.4	Demographie des Patientinnenkollektivs in Abhängigkeit von der adjuvanten Therapie .....	66
5	Diskussion.....	72
5.1	Prognosefaktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidivs.....	72
5.2	Risikofaktoren für eine inkomplette Tumorresektion (R1/RX-Resektion) .....	81
5.3	Schlussfolgerung .....	84
6	Zusammenfassung.....	86
7	Abbildungsverzeichnis.....	88
8	Tabellenverzeichnis .....	90
9	Literaturverzeichnis .....	92
10	Danksagung.....	99

# **1 Einleitung**

## **1.1 Epidemiologie und Diagnose des Mammakarzinoms**

Die häufigste Krebserkrankung der Frau ist das Mammakarzinom (gefolgt von Darmkrebs, Bronchialkarzinom und Gebärmutterkrebs) (2) mit einem Anteil von 29% aller malignen Erkrankungen der Frau und einem mittleren Lebenszeitrisiko von 10 – 12% an Brustkrebs zu erkranken. Meistens sind Frauen ab der Menopause (ab dem 50. Lebensjahr) betroffen (91). Das Durchschnittserkrankungsalter liegt mit 64 Jahren niedriger als bei anderen Krebskrankheiten. V.a. für 50 – bis 69jährige Frauen ist die Prävalenz steigend (46,52). Es ist darauf hinzuweisen, dass diese Altersgruppe auch die Zielgruppe des Mammographie-Screenings ist. Dadurch steigt die Erfassungsrate, was wiederum eine steigende Inzidenz bewirkt: 58000 Frauen erkrankten im Jahre 2006 in Deutschland an Brustkrebs (52) während 57000 Frauen im Jahre 2004 erkrankten (8) und 47500 im Jahre 2000 (2). Weltweit werden über eine Million Neuerkrankungen pro Jahr geschätzt. Es bestehen Unterschiede zwischen den Kontinenten zugunsten der Entwicklungsländer.

Mit einer Prävalenz von 386.500 erkrankten Frauen in Deutschland im Jahr 2004 war ca. 1% der weiblichen Bevölkerung betroffen (8). Auch an dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass eine Zunahme der erfassten Erkrankungsrate und eine verbesserte Überlebensrate zu einer erhöhten Prävalenz führen.

18000 Frauen in Deutschland sterben jährlich an der Krankheit. Es ist die häufigste krebsbedingte Todesursache für Frauen. Positiv anzumerken ist, dass sich die 5-Jahres-Überlebensrate seit 1980 von 69% auf 81% verbessert hat. Somit ist die Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen höher. Dies lässt sich zum einen durch intensiviertere Screening-Programme erklären, zum anderen durch erweiterte Therapieoptionen (8,60).

Verschiedene Risikofaktoren können dazu beitragen an Brustkrebs zu erkranken.

Eine Ursache ist die genetische Disposition. Frauen mit an brustkrebserkrankten Verwandten (v.a. 1. Grades) haben ein höheres Risiko. Allerdings stellen diese Fälle nur eine Minderheit von ca. 5% aller Brustkrebsfälle dar. Bekannt sind vor allem das BRCA1 (67) – und BRCA2 (103) - Gen, die jedoch nur in 50% der genetisch bedingten Fälle nachgewiesen werden. So müssen noch andere Gene für die Brustkrebsentstehung verantwortlich sein.

Einen wichtigen Risikofaktor stellt ein vorangegangenes Mammakarzinom der anderen Brust dar. Auch andere Karzinomerkrankungen (Ovarial-/Uterus-/Colonkarzinom) erhöhen das Risiko für ein Mammakarzinom (51).

Das Vorliegen an sich gutartiger Veränderungen der Brust erhöht in einem gewissen Ausmaß das Brustkrebsrisiko (4,27,46).

Einige Risikofaktoren sind mit dem Lebensstil verbunden, wie Adipositas (bedingt durch Fehlernährung) (26,101), Bewegungsmangel (42) und Alkoholkonsum (44,61).

Es wird vermutet, dass diese Lebensstilfaktoren indirekt mit der hormonellen Situation verbunden sind. Bei Frauen mit einer frühen Menarche, späten ersten Schwangerschaft, Nulliparität und mit später Menopause wurde ein erhöhtes Risiko beobachtet (4,55). Hormonelle Therapie mit östrogenhaltiger Hormonersatztherapie im Klimakterium (17,82) und Kontrazeptiva erhöhen ebenfalls das Risiko. Dabei sinkt bei letzterem einige Jahre nach Therapieende das Risiko wieder ab (15,83).

Die Diagnose des Mammakarzinoms kann auf unterschiedlichem Weg erfolgen

In Ländern ohne oder nicht ausreichend genutztem Mammographiescreening sind oft das eigene Tasten bzw. die Untersuchung durch den Gynäkologen im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung von Veränderungen der Brust oder der axillären, supra – und infraclaviculären Lymphknoten hinweisend auf eine Tumorerkrankung.

Alternativ stellt ein regelmäßiges Mammographiescreening ein Weg dar, über den Mammakarzinome auffallen. Hier ist die Besonderheit, dass vor der Untersuchung kein klinischer Verdacht besteht und damit hauptsächlich kleinere Befunde als bei der Tastuntersuchung und vermehrt Präkanzerosen bzw. in situ-Karzinome gefunden werden.

Zur weiteren Abklärung des Befundes erfolgen weitere professionelle fachärztliche Untersuchungsmethoden. Dazu zählen (falls noch nicht erfolgt) die Mammographie und die Mamasonographie. Zur Diagnosesicherung ist eine histologische Begutachtung des Tumorgewebes mittels Biopsie erforderlich. Dabei bedient man sich der Feinnadelpunktion, Stanzbiopsie oder offenen Biopsie. Letzteres zählt nicht mehr zu den minimal invasiven Verfahren und beinhaltet die Tumoresektion mit Gewebegewinnung im Schnellschnitt. So besteht bei dieser Methode je nach histopathologischem Befund die Möglichkeit, sich intraoperativ für ein Nachresektat, eine Lymphknotenexstirpation oder eine Mastektomie zu entscheiden.

## 1.2 Therapie

Unter der Annahme, dass das Mammakarzinom eine lokale Erkrankung sei, wurde lange Zeit die radikale Entfernung des Tumors durch Mastektomie nach Halsted oder Patey (74) propagiert. Nur langsam setzte sich ab Ende der 70er und 80er Jahre die Erkenntnis durch, dass das Mammakarzinom eine systemische Erkrankung sei, die auch schon früh im Körper metastasiert. Dies bedeutete, dass die Erkrankung am Tumor durch eine komplette Entfernung nicht notwendigerweise geheilt werden konnte. So etablierte sich in den 70er Jahren als neuer Therapieansatz die systemische Therapie zur Verhinderung einer Fernmetastasierung. Diese Entwicklung eröffnete allerdings auch den Weg zu reduzierter Radikalität der Operation, da die Erkenntnis der frühen Disseminierung von Tumorzellen auch über die Blutbahn die Notwendigkeit eines „Abfangen“ des Tumors durch radikale Entfernung inklusive der regionären Lymphbahn gemäß dem alten Virchowschen Prinzip der Tumorausbreitung entfiel. Es entstand daraus die Kombination aus einem brusterhaltenden operativen Verfahren und anschließender adjuvanter Strahlenbehandlung nach Veronesi und Fisher (93). Im Vergleich zeigten brusterhaltende Therapie (BET) mit anschließender Strahlentherapie und Mastektomie ohne Strahlentherapie in Studien keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens (33,94).

Die BET erspart den Frauen eine erhebliche psychische Belastung. Denn die Angst vor dem Verlust der Brust geht für die meisten Patientinnen mit einer Beeinträchtigung ihres Selbstbewusstseins und ihrer weiblichen Identität einher (7).

Heutzutage wird die BET bei 70% der Patientinnen durchgeführt (46), sofern keine Kontraindikationen wie Multifokalität, inflammatorisches Karzinom, ungünstige Tumorgroße oder inkomplette Tumorentfernung nach (mehrmaliger) Nachresektion vorliegen (43).

Therapeutisch wird eine operative komplette Tumorentfernung mit ausreichendem Resektionsrand und anschließende Bestrahlung der Brust angestrebt. Dennoch kommt es bei bis zu ca. 10% der Fälle zu einem Lokalrezidiv nach BET mit Strahlenbehandlung (46), also einem Wiederauftreten des Tumors. Hierfür werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert:

- Verzicht auf Strahlentherapie ( Lokalrezidivrisiko ca. 35%) (28,33,36,96,98)
- junges Alter, <45. Lebensjahr, zum Diagnosezeitpunkt (21,35,38,45,48,79,97,98)



- TNM-Status mit Lymphknotenbeteiligung (>3 Lymphknoten), Tumorgröße und Fernmetastasen (35,39,45,65,78)
- negativer Hormonrezeptorstatus (39,53,70,99)
- Lymphangiosis Carcinomatosa (97)
- Überexpression von HER-2/neu (14,70,81)
- Skelettmuskelinfiltration (56)
- Resektionsstatus fraglich oder nicht im Gesunden (56,66,85,89,92)

### **1.2.1 Neoadjuvante Therapie**

Eine neoadjuvante Therapie wird systemisch entweder mit Zytostatika oder in einigen Sonderfällen mit einer Antihormontherapie durchgeführt. Indikationen sind inflammatorische Mammakarzinome oder primär nicht operable Karzinome, da sie lokal für eine primäre Resektion zu weit fortgeschritten sind. Letztere werden durch die neoadjuvante Therapie in ihrer Größe verkleinert, so dass sie in einen operablen Zustand überführt werden (30). Aber auch bei großen, durch Mastektomie prinzipiell operablen Tumoren wurde dieses Konzept zur Tumorverkleinerung eingesetzt. Somit steigt die Rate der Patientinnen, die brusterhaltend therapiert werden können (34). Der Erfolg der neoadjuvanten Therapie bei großen Tumoren, sowie der Beweis aus randomisierten Studien, dass neoadjuvante und klassische postoperative Therapie bezüglich der Heilungschance gleichwertig sind hat letztendlich zusammen mit der generell gesteigerten Indikationsstellung zur Systemtherapie an sich dazu geführt, dass der Anteil an Frauen mit präoperativ durchgeführter Systemtherapie steigt.

### **1.2.2 Operative Therapie**

Prinzipielles Therapieziel der Operation ist eine komplette Tumorexzision mit einem freien Resektionsrand (R0) und einem Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand von mindestens 1 mm bei invasiven Tumoren und mindestens 5 mm für die intraduktale Tumorkomponente (43).

Die Vorteile der BET im Vergleich zur Mastektomie zeigen sich im geringeren perioperativen Mortalitätsrisiko, in der Erhaltung des ästhetischen Erscheinungsbildes der Brust und in diesem Zusammenhang der geringeren psychischen Belastung der Frau.

Ein inflammatorisches Mammakarzinom, ein ungünstiges Verhältnis von Tumorgöße und Brustvolumen, eine inkomplette Tumorentfernung nach mehreren Nachresektaten (kein R0 Status), multizentrische Karzinome (in mehreren Herden oder Abstand der Herde > 4cm), keine Gewährleistung einer postoperativen Bestrahlung und eine Ablehnung einer BET durch die Patientin stellen Kontraindikationen für eine BET dar (43).

### 1.2.3 Adjuvante Therapie

Ziel der adjuvanten Therapie ist es, nicht erfasste Resttumore und Mikrometastasen zu zerstören, um somit das Rezidiv – Risiko zu senken. Verfahren zur adjuvanten Therapie sind die Bestrahlung oder die systemische Chemo- und Hormontherapie. Diese Optionen können sowohl einzeln als auch kombiniert angewandt werden.

Obligater Bestandteil jeder BET ist, als adjuvante Nachbehandlung, die **Bestrahlung** der Brust, unabhängig von den pathomorphologischen Faktoren des Tumors. Bestenfalls kann das Mammakarzinom auf diese Weise sogar geheilt werden. Deshalb wird nur in Ausnahmefällen, wie z.B. bei Ablehnung durch die Patientin, bei hohem Alter oder bei einer der seltenen medizinischen Kontraindikationen, auf eine postoperative Bestrahlung verzichtet. Der Therapieerfolg zeigt sich in einer Senkung der Lokalrezidivrate um ca. zwei Drittel.

Vor allem im Langzeitverlauf konnte auch eine verringerte Brustkrebssterblichkeit nach adjuvanter Strahlentherapie beobachtet werden. Dieser Effekt wird auf die geringere Lokalrezidivrate zurückgeführt (84). Bei Abschluss der Wundheilung frühestens ca. 3 Wochen nach der Operation kann die Bestrahlung beginnen. Sie erfolgte bisher typischerweise mit einer Strahlengesamtdosis von 50 Gy über 5 Wochen fraktioniert mit einer Tagesdosis von 2 Gy für das gesamte Volumen der verbliebenen Brustdrüse. Patientinnen mit erhöhtem Risiko erhalten eine Boost-Bestrahlung in das unmittelbare Tumorbett durch eine lokale Dosiserhöhung um weitere 10 – 16 Gy. Je nach Tumorsitz werden ggf. Lymphabflussgebiete, wie z.B. im retrosternalen, supra – und infraklavikulären Bereich oder, z.B. bei nicht erfolgter Axillendisektion, im axillären Bereich zusätzlich bestrahlt. Neuere

Bestrahlungsverfahren, beispielsweise hypofraktionierte Bestrahlungen oder intraoperative Bestrahlung, spielten für diese Untersuchung noch keine Rolle.

Anders als die Bestrahlung ist die adjuvante **Chemotherapie** nicht automatisch indiziert und abhängig von pathomorphologischen Faktoren wie Tumorbiologie, Nodalstatus, Patientinnenalter, Menopausenstatus, etc. und richtet sich an den Empfehlungen der St. Gallen-Konsensus-Konferenz aus, die alle zwei Jahre stattfinden (47). Chemotherapeutika töten Tumorzellen ab oder hemmen ihr Wachstum. Auch gesunde Körperzellen werden unter einer Chemotherapie angegriffen. Diese besitzen jedoch bessere, d.h. intaktere Fähigkeiten Schäden an der Erbsubstanz durch DNA – Reparaturmechanismen zu beheben. Demnach erfolgt die Therapie im Intervall mit abwechselnden Phasen von Behandlung und behandlungsfreien Zeiträumen zur Regeneration der gesunden Zellen. Während sich die adjuvante Chemotherapie in den 90er Jahren insbesondere bei nodalpositiven Tumoren angewendet wurde, werden nun auch nodalnegative behandelt, insbesondere, wenn von einer aggressiven Tumorbiologie ausgegangen werden muss. Ursprünglich wurde v.a. das CMF – Schema (6 Zyklen Cyclophosphamid / Methotrexat / 5 – FU) durchgeführt. Heutzutage ist die Anwendung von Anthrazyklinen und Taxane Standard, die in verschiedenen Variationen verfügbar sind.

Bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus ist eine adjuvante **Hormontherapie** wirksam. Üblich ist eine Therapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen, täglich 20 mg über 5 Jahre. Es besetzt den Östrogenrezeptor. Des Weiteren sind bei prämenopausalen Frauen GnRH-Analoga (bewirken eine Ovarsuppression) und bei postmenopausalen Frauen zunehmend auch Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) zugelassen. Letztere unterdrücken über eine Enzyminhibition die Östrogenbildung im Fettgewebe und den Nebennieren (25,54) und haben in den letzten Jahren dieser Untersuchung Tamoxifen als Standardmedikament für die postmenopausale Frau ersetzt.

#### 1.2.4 Nachsorge

Aufgrund des Risikos für eine erneute Tumorerkrankung ist die Nachsorge beim Mammakarzinom sehr wichtig. Sie wird klinisch entweder in spezialisierten Nachsorgesprechstunden oder vom Onkologen, Gynäkologen oder Hausarzt durchgeführt. Die erste Nachuntersuchung erfolgt postoperativ nach sechs Wochen und anschließend die

ersten drei Jahre alle drei Monate, im vierten und fünften Jahr halbjährlich und ab dem sechsten Jahr jährlich. Sie sollte insgesamt 10 Jahre lang durchgeführt werden. Zur Nachsorge gehören eine Anamnese, die Untersuchung beider Brüste und ihrer Lymphabflussgebiete. Zudem wird halbjährlich sowohl eine gynäkologische Untersuchung als auch eine Mammographie bzw. Mamma - Sonographie der Restbrust und jährlich der kontralateralen Brust durchgeführt. Eine monatliche palpatorische Selbstuntersuchung der Brüste durch die Patientin ist auch empfehlenswert.

Ziele sind eine Überwachung der adjuvanten Therapie und ihrer Nebenwirkungen, Früherkennung von Lokalrezidiven, eines kontralateralen Mammakarzinoms, Fernmetastasen und Zweittumoren und eine sozialmedizinische und psychotherapeutische Betreuung (1).

## **1.3 Rezidiv**

### **1.3.1 Lokalrezidiv**

Ein Lokalrezidiv, im engeren Sinne ein intramammäres Rezidiv, ist das Wiederauftreten eines Tumors in der Mamma nach BET. Prinzipiell sind vier Möglichkeiten einer erneuten Tumormanifestation in der behandelten Brust denkbar:

- Das eigentliche Lokalrezidiv, das aus einem Tumorrest des Primärtumors entsteht.
- Ein okkultes Zweitherd, der bei der Primärbehandlung nicht erkannt wurde.
- Eine sekundäre (Rück-)Metastasierung in die Brust über hämatogene Streuung.
- Ein de novo entstandener Zweittumor nach abgeschlossener Behandlung.

Bei einem Tumorabstand von mehr als 3 cm zur ursprünglichen Tumorlokalisation und / oder einem anderen histologischen Subtypen wird ein Zweitkarzinom vermutet, allerdings ist eine sichere Unterscheidung zwischen einem echten Rezidiv und einem ipsilateralen Zweittumor meist nicht sicher möglich. Eine Sonderform des Lokalrezidivs stellen cutane Metastasen im OP-Gebiet dar, die biologisch am ehesten durch lymphogene Streuung im Bereich des subcutanen Lymphgewebe entstehen. Damit ist sie von der Entstehung eher einer Fernmetastase ähnlich, werden aber wie ein normales Lokalrezidiv behandelt.

Die Mehrheit der Lokalrezidive befindet sich im selben Quadranten des Primärtumors. Sie erscheinen am häufigsten bis etwa vier Jahre nach der Primärdiagnose, während Zweitkarzinome erst später, etwa nach sieben Jahren, hervortreten (87). Späte Rezidive haben eine bessere Prognose mit einem geringeren relativen Sterberisiko (11).

### **1.3.2 Regionäres Rezidiv**

Beim regionären Rezidiv liegt ein erneuter Befall der ipsilateralen Lymphknoten im axillären, supra -/ infraclaviculären Bereich oder entlang der A. mammaria interna vor. Außerdem werden zu den regionären Rezidiven Weichgewebemetastasen gezählt, die im Bereich der regionären Lymphabflüsse entstehen. Generell liegen regionäre Rezidiv in einem Randbereich der operativen Therapie, bzw. innerhalb des tatsächlichen oder zumindest potentiellen Strahlenfeldes einer adjuvanten Behandlung. Die Unterscheidung zu den nachgenannten Fernmetastasen ist manchmal schwierig. Insbesondere wenn keine Resektionsmöglichkeit vorliegt, ist die prognostische Bedeutung den Fernmetastasen ähnlich.

### **1.3.3 Fernmetastasen**

Generalisierte Rezidive sind Fernmetastasen, treten außerhalb der o.g. Grenzen auf und betreffen v.a. andere Lymphknotenstationen, Knochen, Lunge, Leber und Gehirn (22). Eine kurative Behandlung ist bei Vorliegen von Fernmetastasen in aller Regel nicht mehr möglich, allerdings sind in Einzelfällen durch die operative Resektion von isolierten Leber-, Lungen, Lymphknoten oder auch ZNS-Herden Heilungen beschrieben.

### **1.3.4 Diagnose und Therapie**

Die Diagnose eines lokalen oder lokoregionären Rezidivs wird, nach einer Mammographie und Sonographie, histologisch gestellt. Therapeutisch ist eine komplette Exzision mit anschließender Radiatio indiziert. Bei Inoperabilität wird, so noch eine radioonkologische Option besteht, bestrahlt. Die Entscheidung über zusätzliche Systemtherapie wird individualisiert getroffen, da die Datenlage aus Studien gering ist und zusätzlich durch bereits erfolgte Vorbehandlung sich Einschränkungen ergeben können.

## 2 Fragestellung

In dieser Arbeit soll die Bedeutsamkeit der Risikofaktoren für die Entstehung eines Lokalrezidivs unter Berücksichtigung der tumorbiologischen Faktoren und der erfolgten Primärtherapie herausgearbeitet werden. Als einziger durch den Brustoperateur direkt beeinflussbarer Faktor, auf den aber in allen Empfehlungen zur adäquaten Behandlung Wert gelegt wird und der auch in den vorgeschriebenen qualitätssichernden Maßnahmen abgefragt wird, liegt der Schwerpunkt auf der Beurteilung der operativ erzielten Resektionsränder des Tumors, welche hier detaillierter dargestellt werden soll.

International existiert bisher kein einheitlicher Richtwert für den Mindestabstand der Resektionsränder. Grundlage der „Stufe-3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ in Deutschland ist ein histologisch tumorfreier Resektionsrand (R0). Für invasive und intraduktale Tumore wird ein Sicherheitsabstand (zwischen Tumor und Resektionsrand) von mindestens 1 mm empfohlen (57).

Ausgehend von dieser Empfehlung wird im Rahmen dieser Arbeit untersucht.

- 1., Welche prognostische ungünstige Bedeutung hat im Vergleich zu einer Resektion in sano (R0-Resektion) die unzureichend eingeschätzte Resektion (R1/RX-Resektion).
- 2., Wird das Lokalrezidivrisiko entscheidend von diesem Kriterium oder eher von anderen, nicht beeinflussbaren Kriterien bestimmt?
- 3., Welche tumorspezifischen Faktoren beeinflussen die Realisierbarkeit einer R0-Resektion?

## **3 Patientinnen und Methoden**

### **3.1 Patientinnenkollektiv**

Für diese retrospektive Studie wurden die Daten von 869 Patientinnen aus einem Kollektiv von 877 Patientinnen berücksichtigt, die in den Jahren 2000 – 2006 in der Frauenklinik Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München aufgrund eines primär invasiven Mammakarzinoms brusterhaltend operiert wurden.

Acht Patientinnen wurden nicht in Betracht gezogen. Dabei waren die Ausschlusskriterien bei zwei Patientinnen eine auswärtige Voroperation des Tumors, bei zwei weiteren eine präoperativ durchgeführte Strahlentherapie, bei drei Patientinnen ein okkultes Mammakarzinom und in einem Fall war die Datenlage unzureichend aus den verfügbaren Akten zu erheben. In all diesen Fällen konnte eine adäquate Beurteilung des Rektionsstatus nicht erfolgen

### **3.2 Stratifizierung der Variablen**

#### **3.2.1 Diagnose**

Die Diagnose der Erkrankung kann durch unterschiedliche Erstverdachtsmomente erfolgen:

- Die Eigenuntersuchung durch die Patientin (Selbstbefund)
- Die klinische Untersuchung durch eine Mediziner (klinischer Fremdbefund)
- Eine Mammographie ohne konkrete Klinik (d.h. ohne nachvollziehbaren tastbaren Tumor), dieses z.B. im Rahmen eines Screenings
- Eine Mamasonographie, dieses aber selten, da die Mamasonographie nicht als Screeninginstrument geeignet ist und eher als ergänzende Untersuchung bei o.a. Fällen eingesetzt wird.
- Sonstige Befunde, z.B. durch blutige Mamillensekretion oder als Zufallsbefund bei plast. Operationen.

Der Erstverdacht wurde gemäß diesen Optionen aufgeschlüsselt. Als Zeitpunkt der Diagnose und damit Ausgangszeitpunkt für Zeitvariablen wurde das Datum der ersten Biopsie kodiert.

### **3.2.2 Altersverteilung**

Das Mammakarzinom ist eine Erkrankung, die sich über ein weites Altersspektrum verteilt. Frauen unter 40 Jahren sind allerdings nur selten betroffen, gelten aber dafür als besonders rückfallgefährdet. Bei der Auswertung des Risikofaktors Alter werden daher die zwei Gruppen der unter - und über - 40 -Jährigen verglichen.

### **3.2.3 Menopausenstatus**

Zwischen dem 45. Und 55. Lebensjahr beginnt bei der Frau die Menopause. Zur Vereinfachung gilt in dieser Arbeit analog größerer internationaler Untersuchungen (z.B. der Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group) eine unter 50-Jährige als prämenopausal und eine Patientin ab dem 50. Lebensjahr als postmenopausal, wenn das genaue Menopausendatum nicht sicher bekannt war.

### **3.2.4 Stadieneinteilung gemäß der TNM-Klassifikation**

Die Stadieneinteilung erfolgte nach Vorgaben der UICC (Union internationale contre le cancer) anhand der pTNM-Klassifikation. Diese orientiert sich am histopathologischen Befund. Nach neoadjuvanter Chemotherapie wird der Präfix y(p) und nach Tumorrezidiven der Präfix r(p) vorgesetzt.

### **3.2.5 Nodalstatus**

Der Lymphknotenbefall wird, als Alternative zum offiziellen pN-Status, nach der Konsensus Konferenz von St. Gallen (18) vereinfachend auf folgende Weise eingeteilt:

- Kein Lymphknotenbefall
- 1-3 befallene Lymphknoten
- 4-9 befallene Lymphknoten
- $\geq 10$  befallene Lymphknoten



### **3.2.6 Fokalität**

Beträgt der Abstand zwischen zwei Tumorherden mehr als 4 cm liegt definitionsgemäß nach Faverly und Mitarbeiter eine Multizentrität vor (32). Bei kleineren Abständen handelt es sich um multifokale Tumoren. Multizentrische Tumoren können oft nicht brusterhaltend therapiert werden und stellen in dieser Arbeit daher eine Rarität dar. Die wenigen multizentrischen Tumoren dieser Untersuchung wurden daher mit den klassischen multifokalen zusammengefasst und den unifokalen Tumoren gegenübergestellt.

### **3.2.7 Grading**

Das histopathologische Grading (Graduierung) invasiver Karzinome ist für die Prognose sehr aussagekräftig. Sie erfolgt nach Elston und Ellis und steht in einem engen Zusammenhang mit Lymphknotenstatus, Rezidivrate, Mortalitätsrate und Rezeptorstatus. Unter Beurteilung der drei Kriterien Tubulusausbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate wird ein Summenscore gebildet. Nach diesem Wert werden die Gruppen G1, G2 und G3 unterschieden. Gut differenzierte Zellen sind normalen Zellen noch am ähnlichsten, schlecht differenzierte Zellen entsprechen entarteten Krebszellen und haben eine schlechtere Prognose (31,64).

### **3.2.8 Histologie der invasiven Karzinome**

Die histologische Einteilung erfolgt nach der WHO-Klassifikation. Unterschieden werden zunächst invasive Karzinome und nicht-invasive (intraduktale) Karzinome. Zu letzterem gehören das duktale und lobuläre Carcinoma in situ (DCIS und LCIS), das papilläre nicht invasive Mamma-Ca. und der Morbus Paget. In dieser Arbeit wurden speziell die invasiven Karzinome, unter denen invasive duktale Tumoren am häufigsten vertreten sind, analysiert. Reine in situ Karzinome wurden nicht erfasst. Allerdings wurden auch in situ Anteile, sowohl duktaler als auch lobulärer Genese, die assoziiert zum invasiven Karzinom auftraten, erhoben und getrennt beurteilt (s.u.).

Die in dieser Arbeit hauptsächlich verwendete vereinfachte Einteilung der Karzinome unterscheidet in invasiv-duktales Karzinom ohne in situ Anteile, invasiv-duktales mit in situ Anteilen, invasiv lobuläres Karzinom und sonstige invasive Karzinome.

### **3.2.9 In-situ-Karzinome: DCIS und LCIS**

Das duktales (DCIS) und lobuläres (LCIS) Carcinoma in situ zählen zu den nicht-invasiven, Frühformen der Mammakarzinome mit intakter Basalmembran.

Beim DCIS ist das Gängepithel betroffen. Charakteristisch sind hier nekrotisierende Zellen, die in der Mammographie als Mikroverkalkungen erkennbar sein können. Das DCIS ist häufiger vertreten und besitzt die Tendenz zur Progression zu einem invasiven Karzinom.

Beim LCIS ist das Drüsenepithel der Milchläppchen betroffen. Es liegt oft bilatereal vor. Die Entartungstendenz ist im Vergleich zum DCIS etwas geringer und die Latenzzeit bis zur Entartung größer.

### **3.2.10 Lymphangiosis Carcinomatosa**

Der peritumorale Befall der Lymphgefäße über 5 mm hinaus wird als Lymphangiosis Carcinomatosa bezeichnet.

### **3.2.11 Hormonrezeptorstatus**

Die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus beim invasiven Mamma - Karzinom spielt bei der Entscheidung für eine antihormonelle Therapie eine wichtige Rolle. Sind  $\geq 10\%$  der Zellkerne für Östrogen -/ oder Progesteronrezeptoren positiv, liegt eine Hormonrezeptorpositivität (=hormonsensitives Mammakarzinom) vor. Diese sprechen auf eine endokrine Therapie an (80).

Neuere Empfehlungen werten sogar Tumoren mit nur 1% positiven Zellkernen als östrogen- oder progesteronrezeptorpositiv mit entsprechender Therapieempfehlung für eine endokrine Behandlung. Da diese Entwicklung aber erst nach 2006 erfolgte, wird sie in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

### **3.2.12 HER-2/neu Status**

Die Untersuchung auf das HER-2-Onkoprotein (c erbB 2) wurde 1999 im Klinikum Großhadern eingeführt. Es handelt sich um eine Membranrezeptor-Tyrosinkinase, das im gesunden Organismus über das dazugehörigen HER-2/neu-Gen das Zellwachstum und die

Zelldifferenzierung reguliert. Bei Überexpression des Gens wird dieses zum Onkogen und ist bei 20 % aller Mammakarzinome nachweisbar. Her-2/neu-Überexpression ist mit einem aggressiveren Verlauf der Krankheit korreliert, gleichzeitig besteht eine inverse Korrelation mit einer niedrigen Hormonrezeptoranzahl (102). In Studien wurden uneinheitlich sowohl Sensitivität, als auch Resistenz gegenüber einer Tamoxifen-Therapie beobachtet (13). Derzeit werden diese Tumoren mit einem monoklonalen Antikörper, Trastuzumab (Herceptin) und einem Tyrosinkinaseinhibitor, Lapatinib (Tyverb), behandelt.

### **3.3 Beurteilung der Resektionsränder**

Das Pathologische Institut beurteilt die aus der Operation stammenden Tumorresektate u.a. nach den Resektionsrändern, d.h. nach den Abständen des Tumors vom Schnittrand in den klassischen anatomischen Richtungen ventral, dorsal, kranial, kaudal, medial und lateral. Aus den Untersuchungsbefunden wurden folgende Faktoren für die Auswertung in dieser Arbeit erfasst:

- Ventraler Resektionsrand (Richtung Haut) in mm
- Dorsaler Resektionsrand (Richtung Muskelfaszie) in mm
- Insgesamt knappster Abstand des Karzinoms zum Resektionsrand in mm
- Anzahl der Schnittflächen mit Abständen  $\leq 1\text{mm}$

Die Resektionsrandsituation dieser primären Resektate wurde wie folgt definiert:

R0 = ausreichender Sicherheitsabstand des Tumors zum Schnittrand von mehr als 1 mm

(= sichere Resektion in sano)

R1 = mikroskopisch sichtbarer Tumor direkt am Resektionsrand

(= Resektion non in sano)

RX = der Abstand der Schnittränder kann entweder nicht beurteilt werden oder Tumor ist 1mm und geringer vom Resektionsrand entfernt, aber nicht unmittelbar randbildend

(= unsichere Resektion oder knapp in sano)

R2 = makroskopisch bekannter Residualtumor in der Brust stellte für diese Untersuchung ein Ausschlusskriterium dar und ist deshalb unbedeutend

Liegt ein R1 – Status oder RX-Status vor, sollte an den knappen Rändern ein Nachresektat (bei Möglichkeit in gleicher Sitzung, ansonsten in einem zweiten Eingriff) entnommen werden. Gemäß klinischem Ermessen werden durch die Operateure aber auch Nachresektate entnommen, bei denen der primäre Sicherheitsabstand als ausreichend zu werten wäre. Dieses erfolgt z.B. bei derbem Gewebe, welches dem Operateur tumorverdächtig erscheint.

Ein Nachresektat in der Erstoperation wurde in dieser Arbeit als primäres Nachresektat, eine bei zweiter Operation entnommene Gewebeprobe als sekundäres Nachresektat bezeichnet.

Zusätzlich wurde erfasst, ob in den Nachresektaten (getrennt für primäre und sekundäre Nachresektate) Tumor nachweisbar war. Hierbei wurde zur Vereinfachung nicht zwischen invasivem, in situ oder lymphangiotischem Befall unterschieden.

Die schrittweise Beurteilung der endgültigen Resektionsstatus erfolgt nach folgendem Algorithmus:

RR-Status nur des Tumorsektats	Primäre Nachresektate	RR-Status nach Primäroperation	Sekundäre Nachresektate	Endgültiger Resektionsstatus
R0	Keines	R0	Keines	R0
R0, RX oder R1	Alle tumorfrei	R0	Keines	R0
R0	Keines	R0	Alle tumorfrei	R0
R0, RX oder R1	Alle tumorfrei	R0	Alle tumorfrei	R0
RX oder R1	Keines	RX/R1	Keines	RX/R1
R0, RX oder R1	Tumorbefall	RX/R1	Keines	RX/R1
R0, RX oder R1	Keines	RX/R1	Tumorbefall	RX/R1
R0, RX oder R1	Tumorbefall	RX/R1	Tumorbefall	RX/R1
RX oder R1	Keines	RX/R1	Alle tumorfrei	R0
R0, RX oder R1	Tumorbefall	RX/R1	Alle tumorfrei	R0

Zu erkennen ist, dass ausschließlich tumorfreie Nachresektate zur Konversion des RR-Status in R0 führten, während der Nachweis von Tumorzellen in einem Nachresektat fast immer die Einstufung als RX/R1 bedingten. Allerdings konnte durch eine sekundäre OP mit tumorfreien Nachresektaten eine RX/R1-Situation in R0 konvertiert werden.

### 3.4 Statistische Methoden

Die Erstellung der Datenbank, betreffend der histopathologischen Befundung des Tumors und zugehöriger Nachresektate, erfolgte durch Einsicht in die Patientenakten im Archiv des pathologischen Instituts des Klinikums. Andere Angaben konnten aus der Datenbank der Gynäkologie des Klinikums Großhadern erfasst werden.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm „PASW statistics 18“ (Predictive Analysis SoftWare). Es wurden Kaplan-Meier-Kurven sowohl für das Überleben, als auch für die lokalrezidivfreie Zeit, erstellt. Als (Krankheits-) Ereignis wurde das Auftreten eines Lokalrezidivs unabhängig vom Auftreten anderer Tumorprogressionen (Metastasen, Zweitkarzinome) davor definiert. Überlebenszeitanalysen wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests durchgeführt. So konnten Einflussfaktoren auf ein Lokalrezidiv ermittelt und hinsichtlich ihrer Signifikanz auf das Lokalrezidivrisiko bewertet werden. Das Signifikanzniveau bemisst sich anhand des p-Werts. Ein  $p\text{-Wert} < 0,05$  zeigt einen signifikanten Unterschied, ein  $p\text{-Wert} < 0,001$  sogar einen hochsignifikanten Unterschied. Je kleiner der p-Wert, desto eher kann die Nullhypothese, dass ein bestimmter Zusammenhang nicht besteht, verworfen werden.

Des Weiteren wurde so auch mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (nach Pearson) die Erreichbarkeit einer R0-Resektion in Abhängigkeit von tumorbiologischen Eigenschaften untersucht.

In der multivariaten Analyse wurden die Variablen bei gleichzeitiger Wirkung nach der Signifikanz ihres Einflusses gewichtet. Mit der vorwärts gerechneten Analyse, wurden die Faktoren schrittweise, nach ihrer Stärke, in das Modell integriert. Für dieses Verfahren wurde zur Untersuchung auf das Lokalrezidivrisiko nach dem Cox-Regressions-Modell (proportionales Hazard Modell) gerechnet. Bei der Untersuchung auf R1-/RX-Resektion wurde die binär logistische Regression verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographie des Kollektivs

#### 4.1.1 Überblick über die primären Befunde im Gesamtkollektiv

*Tabelle 1: Überblick über die primären Befunde im Gesamtkollektiv*

<b>Merkmal</b>	<b>Anzahl (Gesamt: n=869)</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Alter</b>		
Durchschnittsalter	57,5 (25 – 86)	
<b>Menopausenstatus</b>		
Prämenopausal	241	27,7
Postmenopausal	628	72,3
<b>Tumorstadium</b>		
ypT0	25	2,9
ypTis	9	1
pT1	550	63,3
pT2	265	30,5
pT3	15	1,7
pT4	2	0,2
pTX	3	0,3
<b>Zahl der befallenen LK</b>		
0	592	68,1
1-3	180	20,7
4-9	45	5,2
>10	36	4,1
Unbekannt	16	1,8
<b>Metastasen bei Erstdiagnose</b>		
Ja	20	2,3
Nein	849	97,7
<b>Tumorseite</b>		
Rechts	412	47,4
Links	432	49,7
Beidseits	25	2,9

<b>Fokalität</b>		
Solitär	804	92,5
Multifokal	65	7,5
<b>Grading</b>		
G1	132	15,2
G2	492	56,6
G3	243	28
<b>Histologie</b>		
Invasiv duktal + in situ	431	49,7
Invasiv duktal	345	39,7
Invasiv lobulär	57	6,6
andere	35	4,0
<b>Lymphangiosis</b>		
Ja	46	5,3
Nein	823	94,7
<b>Hormonrezeptorstatus</b>		
Positiv	720	82,9
Negativ	145	16,7
Unbekannt	4	0,4
<b>Her-2/neu Status</b>		
Positiv	458	52,7
Negativ	403	46,4
<b>Neoadjuvante Therapie</b>		
Ja	141	16,2
Nein	728	83,8
<b>Operation</b>		
Einzeitig	716	82,4
Zweizeitig	151	17,4
Dreizeitig	2	0,2

<b>Adjuvante Therapie:</b>		
<b>Radiotherapie</b>		
Ja	825	94,9
Nein	44	5,1
<b>Chemotherapie</b>		
Ja	427	49,1
Nein	442	50,9
<b>Hormontherapie</b>		
Ja	693	79,7
Nein	176	20,3
<b>Endgültiger Resektionsstatus</b>		
R0	654	75,3
R1/RX	215	24,7
<b>Metastasen im Verlauf</b>		
Ja	67	7,7
Nein	802	92,3

*Tabelle 2: Lokalrezidivrate im Gesamtkollektiv*

Merkmal	Anzahl (n=869)	Prozent (%)
<b>Lokalrezidiv</b>		
Ja	30	3,5
Nein	839	96,5

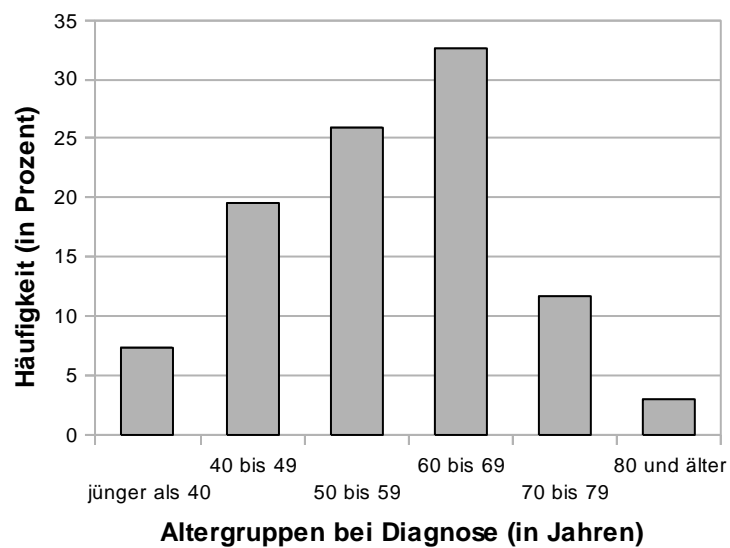
#### **4.1.2 Altersverteilung**

Das Durchschnittsalter der 869 Patientinnen bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms beträgt 57,5 Jahre, wobei die Jüngste 25 Jahre alt war und die Älteste 86 Jahre alt war. Es überwiegt die Altersgruppe der 60-69 Jährigen. Unter 40-Jährige sind mit 9,1 % vertreten, die Mehrheit der Patientinnen, 90,9 %, sind älter als 40.



*Tabelle 3: Altersverteilung*

Alter bei Diagnose	Prozent	Häufigkeit
jünger als 40	7,4	64
40 bis 49	19,6	170
50 bis 59	25,9	225
60 bis 69	32,6	283
70 bis 79	11,7	102
80 und älter	2,9	25
Gesamt	100	869



*Abbildung 1: Alter bei Diagnose*

*Tabelle 4: Alter bei Diagnose*

Alter bei Diagnose	Häufigkeit	Prozent
Älter als 40 Jahre	790	90,9
40 Jahre und jünger	79	9,1
Gesamt	869	100

### 4.1.3 Menopausenstatus

628 (72,3 %) der Patientinnen wurden zum Zeitpunkt der Diagnose als prämenopausal und 241 (27,7 %) als postmenopausal klassifiziert.

*Tabelle 5: Menopausenstatus*

Menopausenstatus	Häufigkeit	Prozent
Prämenopause	241	27,7
Postmenopause	628	72,3
Gesamt	869	100



*Abbildung 2: Menopausenstatus*

### 4.1.4 Tumorstadium

Mit 387 Fällen (44,5 %) entfiel fast die Hälfte der Tumore auf das Stadium pT1c. Auch pT2 Tumoren waren mit 265 Fällen (30,5 %) häufig vertreten. Bei 55 Frauen (6,3 %) wurde die Erkrankung bereits im Stadium pT1a entdeckt. 108 Frauen (12,4 %) befanden sich im Stadium pT1b. Im Stadium pT3 waren 15 Frauen (1,7 %) und im Stadium pT4a und pT4b jeweils eine Patientin (1 %). In drei Fällen (0,3 %) fehlt das Tumorstadium. 25 Frauen (2,9 %) im ypT0 Stadium und 9 Frauen (1 %) im ypTis Stadium wurden in die Auswertung eingeschlossen, da es sich bei diesen um Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie zur Tumorverkleinerung handelte, bei denen zum Zeitpunkt der OP kein invasiver Tumor mehr nachweisbar war.

*Tabelle 6: Tumorstadium*

Tumorstadium	Häufigkeit	Prozente
pT0	25	2,9
pTis	9	1,0
pT1a	55	6,3
pT1b	108	12,4
pT1c	387	44,5
pT2	265	30,5
pT3	15	1,7
pT4a	1	0,1
pT4b	1	0,1
pTX	3	0,3
Gesamt	869	100

#### **4.1.5 Nodalstatus**

Mehr als die Hälfte der Patientinnen (68,1 %) hatten einen negativen Nodalstatus. Bei 261 Patientinnen (30 %) mit Lymphknotenbefall wurde eine genauere Unterteilung nach der Zahl der befallenen Lymphknoten vorgenommen: bei 180 Frauen (20,7 %) waren 1-3 Lymphknoten beteiligt, bei 45 Frauen (5,2 %) 4-9 Lymphknoten und bei 36 Frauen (4,1 %) 10 oder mehr Lymphknoten.

*Tabelle 7: Nodalstatus*

Zahl der Lymphknoten	Häufigkeit	Prozent
0	592	68,1
1 – 3	180	20,7
4 – 9	45	5,2
≥ 10	36	4,1
Fehlend	16	1,8
Gesamt	869	100

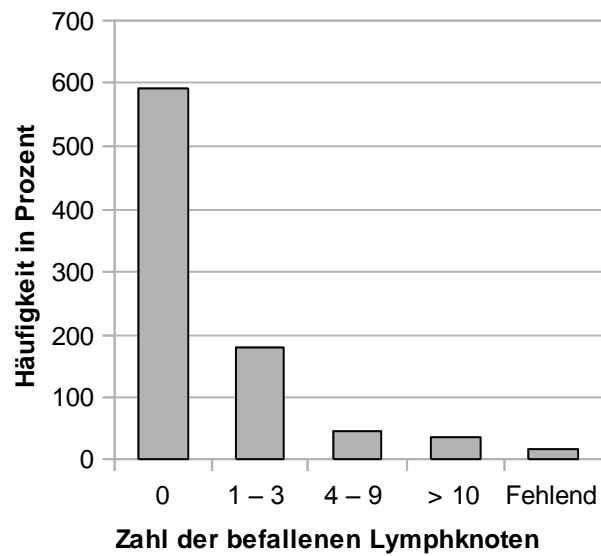


Abbildung 3: Nodalstatus

#### 4.1.6 Metastasen bei Erstdiagnose

Bei 20 Patientinnen (2,3 %) war der Tumor bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bereits metastasiert. 849 Patientinnen (97,7 %) waren zu diesem Zeitpunkt metastasenfrei.



Abbildung 4: Metastasen bei Erstdiagnose

#### 4.1.7 Tumorseite des Primärtumors

Die Tumorlokalisation ist relativ ausgeglichen mit 412 Malignomen (47,4 %) auf der rechten und 432 Malignomen (49,7 %) auf der linken Brust. 25 Frauen (2,9 %) hatten einen beidseitigen Befall. Zur weiteren Auswertung wurde bei diesen jeweils das größere Karzinom herangezogen. In diesen Fällen wurden für das Follow-Up auch nur Lokalrezidive berücksichtigt, die auf der bewerteten Seite auftraten.

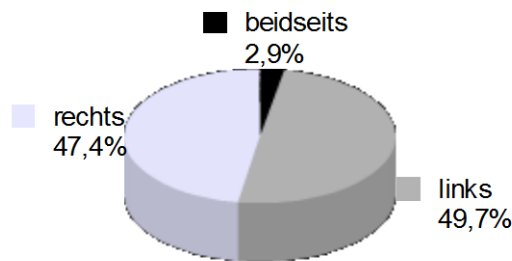


Abbildung 5: Tumorseite des Primärtumors

#### 4.1.8 Fokalität

Bei 804 Frauen (92,5 %) wurde ein solitärer Tumor nachgewiesen, bei 65 Frauen (7,5 %) lag ein multifokaler Tumor vor.



Abbildung 6: Fokalität

#### 4.1.9 Grading

Mit einer Anzahl von 492 Fällen (56,6 %) wird im histologischen Grading nach Elston und Ellis ein Grad 2 Tumor nachgewiesen. Schlecht differenzierte Tumore mit hoher Malignität liegen bei 243 Patientinnen (28 %) vor. 132 Fälle (15,2 %) entsprachen einem Grad 1 Tumor.

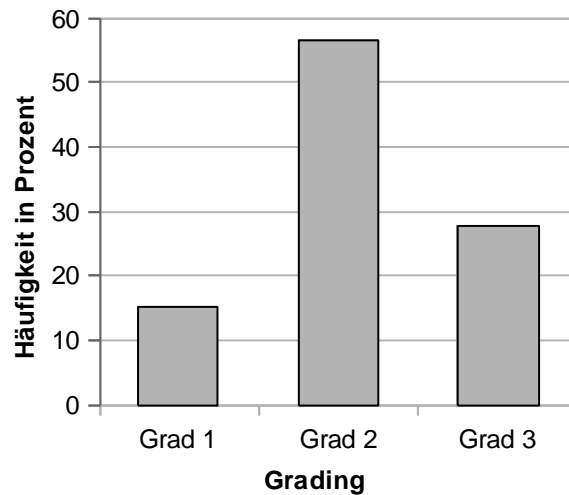


Abbildung 7: Grading

#### 4.1.10 Histologie

Am meisten wurden invasiv duktales Karzinome mit in situ Anteilen bei einer Zahl von 432 Patientinnen (49,7 %) festgestellt, gefolgt von reinen invasiv duktales Karzinomen bei 345 Frauen (39,7 %). In lediglich 57 Fällen (6,6 %) erwies sich ein invasiv lobuläres Karzinom. Der Anteil anderer seltenerer histologischer Subtypen beträgt nur 4% (35 Fälle).

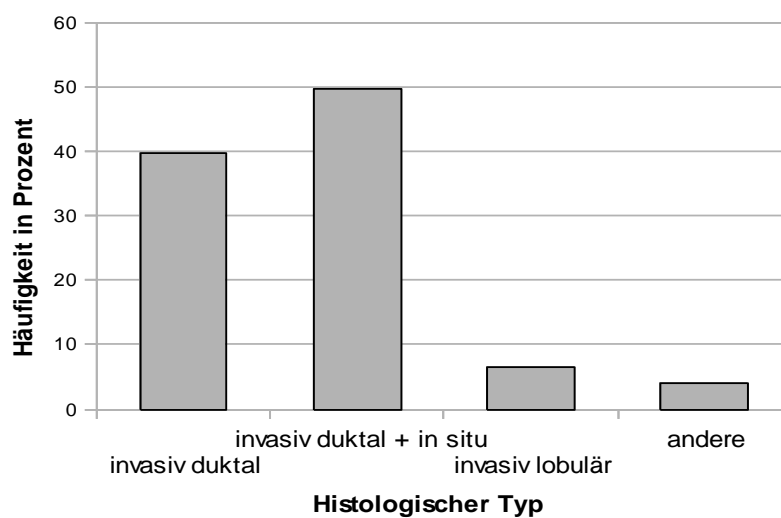


Abbildung 8: Histologie

#### 4.1.11 Lymphangiosis Carcinomatosa

Ein Tumorbefall der Lymphgefäße lag bei 46 Patientinnen (5,3 %) vor, in 824 Fällen (94,7 %) wurde keine Lymphangiosis Carcinomatosa nachgewiesen.

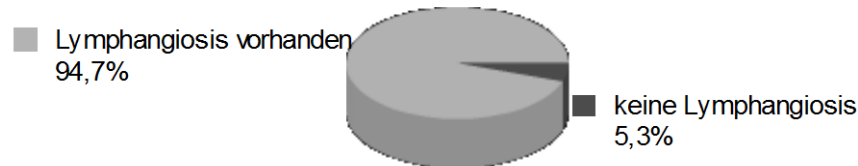


Abbildung 9: Lymphangiosis Carcinomatosa

#### 4.1.12 Hormonrezeptorstatus

Im Kollektiv zeigte sich bei 720 Patientinnen (82,9 %) ein positiver und bei 145 Patientinnen (16,7 %) ein negativer Hormonrezeptorstatus. In vier Fällen (0,4 %) fehlten die Angaben zum Hormonrezeptorstatus, weil die Untersuchung mangels ausreichendem Tumorgewebe undurchführbar war.

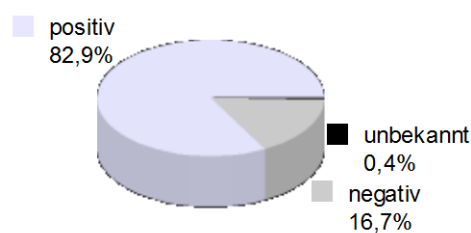
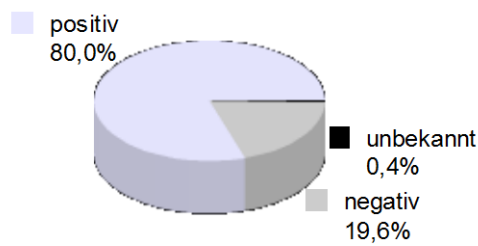


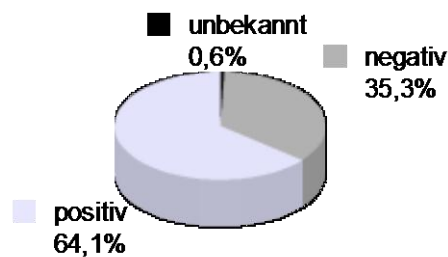
Abbildung 10: Hormonrezeptorstatus

Eine genauere Untersuchung der 720 positiven Hormonrezeptoren zeigt für den Östrogenrezeptor 695 positive (80 %), 170 negative (19,6 %) und 4 unbekannte Fälle (0,4 %).



*Abbildung 11: Östrogenrezeptor*

Für den Progesteronrezeptor sind 557 positiv (64,1 %), 307 negativ (35,3 %) und 5 unbekannt (0,6 %).



*Abbildung 12: Progesteronrezeptor*

#### **4.1.13 HER-2/neu Status**

Die HER-2/neu Untersuchung erfolgt zunächst mit einer immunhistochemischen Untersuchung, die als negativ oder je nach Färbemuster ein-, zwei- und dreifach positiv gewertet wird. Intermediär gefärbte Fälle (zweifach positiv) werden mit einer Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) nachuntersucht, um eine Gen-Amplifikation nachzuweisen. Als HER-2/neu überexprimiert und damit Kandidaten für eine spezifische Therapie gelten nur die zweifach positiven Fälle mit positivem FISH-Test und die dreifach positiven Fälle.

Die Untersuchung fiel bei 403 Patientinnen (46,4 %) negativ aus. Insgesamt waren 243 (28 %) einfach positiv, 85 (9,8 %) zweifach positiv und FISH negativ, 13 (1,5 %) zweifach positiv und FISH positiv, 117 (13,5 %) dreifach positiv und in 8 Fällen (0,9 %) fehlt der HER2/neu-Status.

Insgesamt galten damit 130 Patientinnen (15,0%) als HER-2/neu überexprimiert.



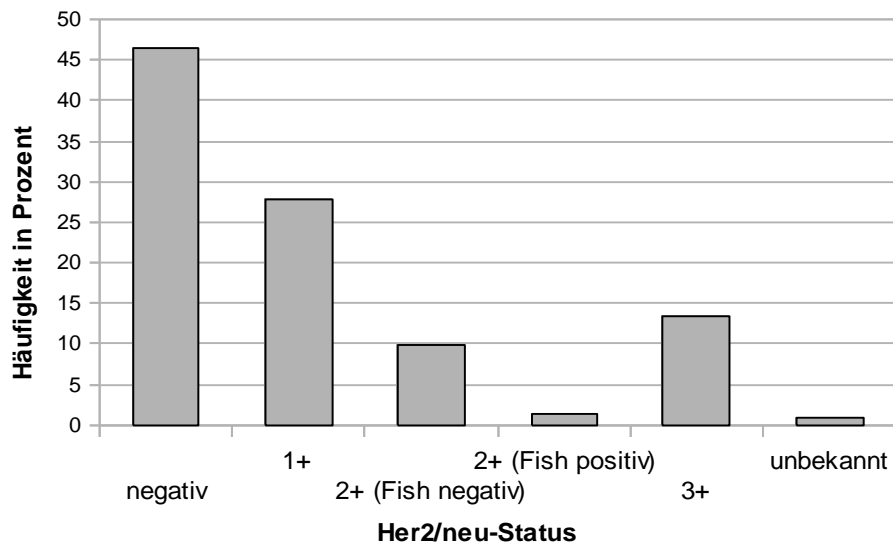


Abbildung 13: HER-2/neu Status

## 4.2 Therapie

Zur Auswertung wurden ausschließlich brusterhaltend operierte Patientinnen herangezogen. Bei 83,8 % (728 Patientinnen) war die Ersttherapie die brusterhaltende Operation, 16,2 % (141 Frauen) erhielten eine neoadjuvante Therapie. Dabei handelte es sich bei 15,4 % (134 Frauen) um eine Chemotherapie und bei 0,9 % (8 Frauen) um eine Hormontherapie.

Tabelle 8: Primärtherapie

Erster therapeutischer Schritt	Häufigkeit	Prozent
Operation	728	83,8
Chemotherapie	133	15,3
Hormontherapie	8	0,9
Gesamt	869	100

Meistens erfolgte die Tumorentfernung in einer Sitzung: 82,4 % (716 Frauen). Zweiteingriffe erfolgten bei 17,4 % (151 Frauen), und bei 0,2 % (2 Frauen) erfolgte sogar eine dritte Operation.

## Adjuvante Therapie

### Postoperative Radiatio

Mit 94,9 % (825 Fälle) erhielten die meisten Patientinnen eine adjuvante Radiotherapie. Unter den 5,1 % (44 Fälle) die nicht radiotherapiert wurden, waren 1,4 % (12 Fälle) auf eine Ablehnung seitens der Patientinnen zurückzuführen und 0,1 % (1 Fall) auf einen Abbruch der Therapie bevor eine kurative Strahlendosis erzielt wurde. In einem Fall (0,1 %) sind keine Angaben zur Strahlenbehandlung vorhanden.



Abbildung 14: Postoperative Radiatio

### Adjuvante Systemtherapie

Bei 49,1 % (427 Frauen) wurde eine adjuvante Chemotherapie und bei 79,7 % (693 Frauen) wurde eine adjuvante Hormontherapie durchgeführt.

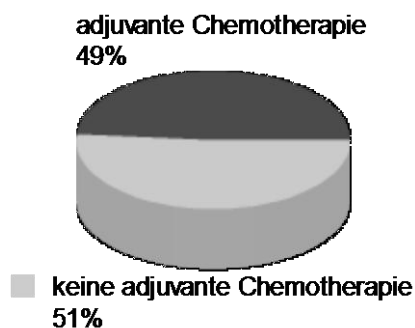


Abbildung 15: adjuvante Chemotherapie

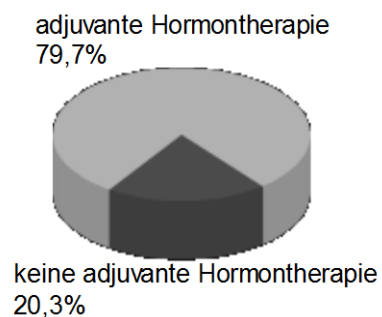


Abbildung 16: adjuvante Hormontherapie

## 4.3 Charakteristiken des Primärresektates

### 4.3.1 Resektionsränder

Nach der primären Resektion ergab sich bei 286 der brusterhaltend operierten Patientinnen (32,9 %) ein ausreichender Sicherheitsabstand des Tumors zum Schnitttrand von über 1 mm nach jeder Seite. Bei 583 Frauen (67,1 %) war ein Tumorbefall oder ein Resektionsrand von 1 mm oder weniger nach mindestens einer Richtung nachweisbar.



Abbildung 17: primärer Resektionsstatus

Es ergab sich bei den 583 R1/RX-Resektionen bei 36 % (313 Frauen) ein knapper Resektionsrand ( $\geq 0-1$  mm), die anderen 31,1 % (270 Frauen) hatten eine echte R1-Resektion.

Bei den Frauen mit R0-Resektion wurde bei 152 Frauen (17,5 %) ein Resektionsrand von 2—3 mm erreicht, bei 63 Frauen (7,2 %) ein Resektionsrand von 4-5 mm und bei 71 Frauen (8,2 %) ein Sicherheitsabstand von über 5 mm.

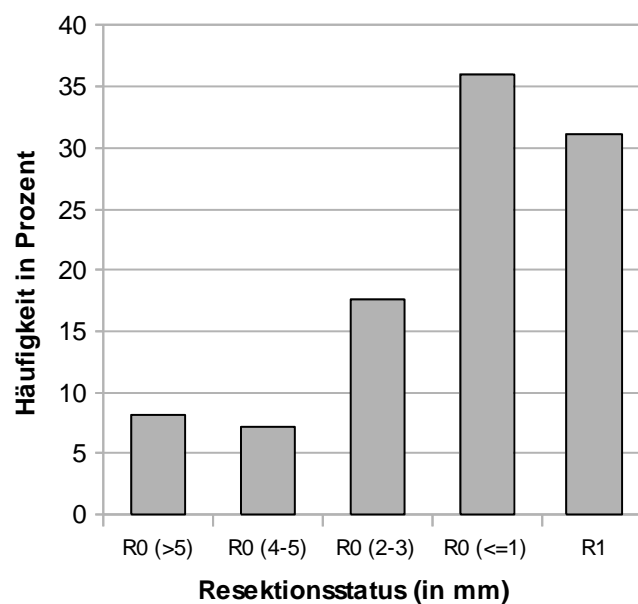


Abbildung 18: primären Resektionsrand

### 4.3.2 Anzahl knapper Schnittflächen

Bei 101 Frauen (11,6 %) waren mindestens drei Schnittflächen knapp bis max. 1mm oder sogar befallen, bei 165 Patientinnen (19 %) waren insgesamt zwei Resektionsränder knapp und in 315 Fällen (36,2 %) war maximal eine Schnittfläche knapp oder tumorbefallen.

Die Zahl der R0-Resektate mit freien Schnittflächen nach allen Seiten betrug 287 (33,0 %) und eine Schnitttrandbeschaffenheit (0,1 %) war nicht zuzuordnen.

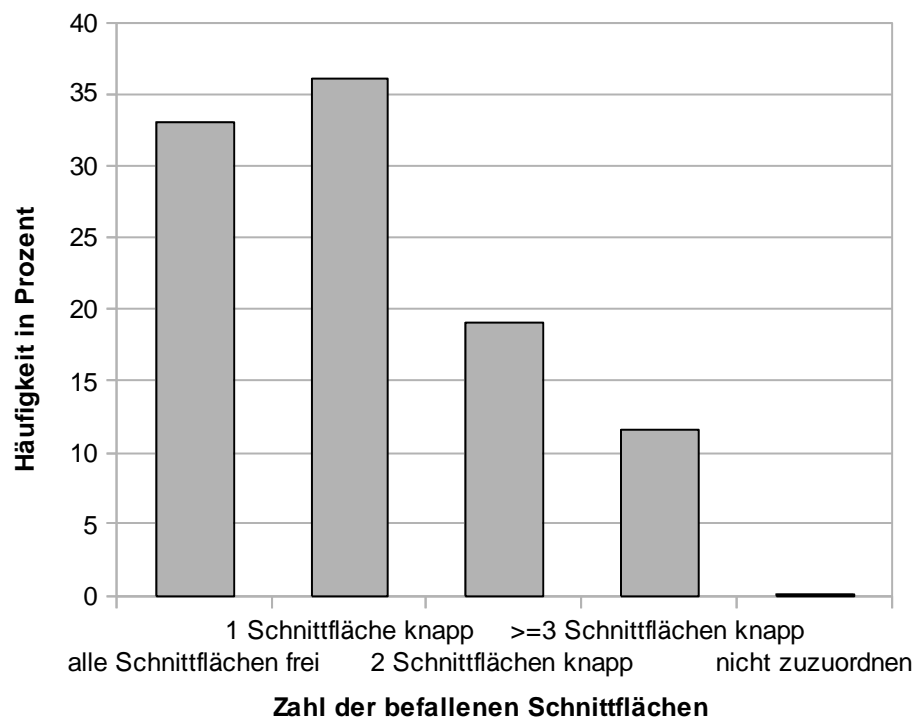


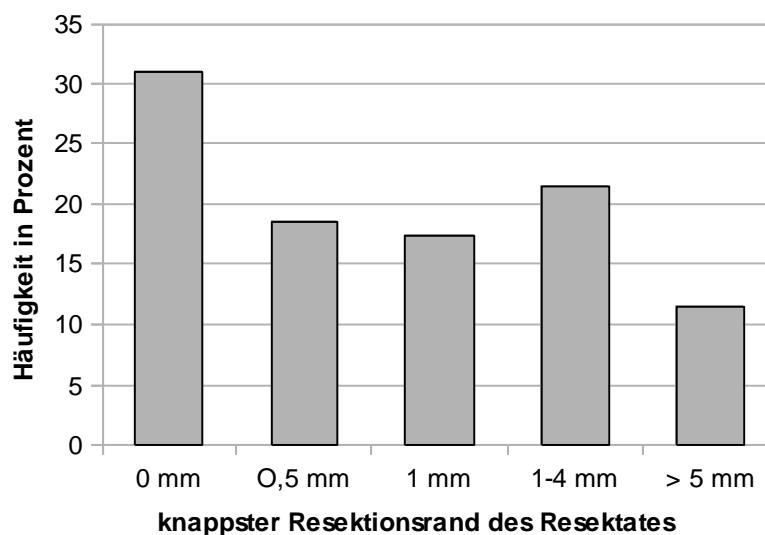
Abbildung 19: befallenen Schnittflächen

### 4.3.3 Knappster Resektionsrand

Wird jeweils der knappster Resektionsrand jeder Tumorexzision betrachtet, ergeben sich folgende Häufigkeiten: Die Tumoren ohne ausreichenden Sicherheitsabstand sind vertreten durch 270 Resektionen (31,1 %) mit 0 mm Entfernung, 162 Resektionen (18,6 %) mit <1mm Entfernung und 151 Resektionen (17,4 %) genau 1mm geringste Entfernung. Einen karzinomfreien Randsaum zeigen 187 Tumore (21,5 %) mit  $\geq 1-4$  mm Abstand und 99 Tumore (11,4 %) mit mindestens 5 mm Abstand.

*Tabelle 9: Knappster Resektionsrand*

knappster Resektionsrand	Prozent	Häufigkeit
0 mm	31,1	270
>0-<1mm	18,6	162
1 mm	17,4	151
>1-4 mm	21,5	187
≥ 5 mm	11,4	99
Gesamt	100	869



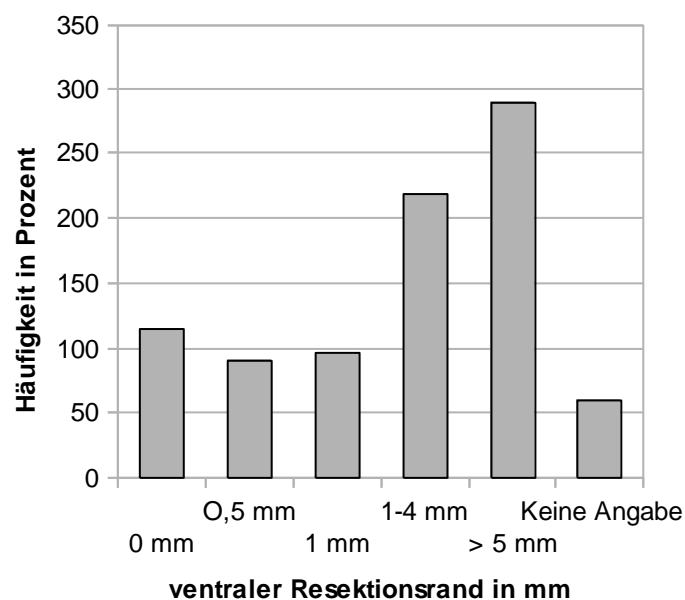
*Abbildung 20: Knappster Resektionsrand*

#### 4.3.4 Ventraler Resektionsrand

Im ventralen Resektionsrand haben 115 Tumoren (13,2 %) keinen karzinomfreien Randsaum, weitere 91 (10,5 %) reichen mit <1mm und 96 Resektate (11 %) mit 1 mm knapp an den Resektionsrand heran. In den übrigen Fällen ist der Sicherheitsabstand zum Schnittrand ausreichend mit >1-4 mm in 218 Präparaten (25,1 %) und mindestens 5 mm in 290 Präparaten (33,4 %). 59 Angaben (6,8 %) zum ventralen Resektionsrand fehlen. Bei diesen lässt sich vermuten, dass die Abstände weit im Gesunden waren und sich deshalb eine genauere Angabe für den Pathologen erübrigt hat.

*Tabelle 10: Ventraler Resektionsrand*

Ventraler Resektionsrand	Häufigkeit	Prozent
0 mm	115	13,2
<1 mm	91	10,5
1 mm	96	11,0
>1-4 mm	218	25,1
≥ 5 mm	290	33,4
Keine Angabe	59	6,8
Gesamt	869	93,2



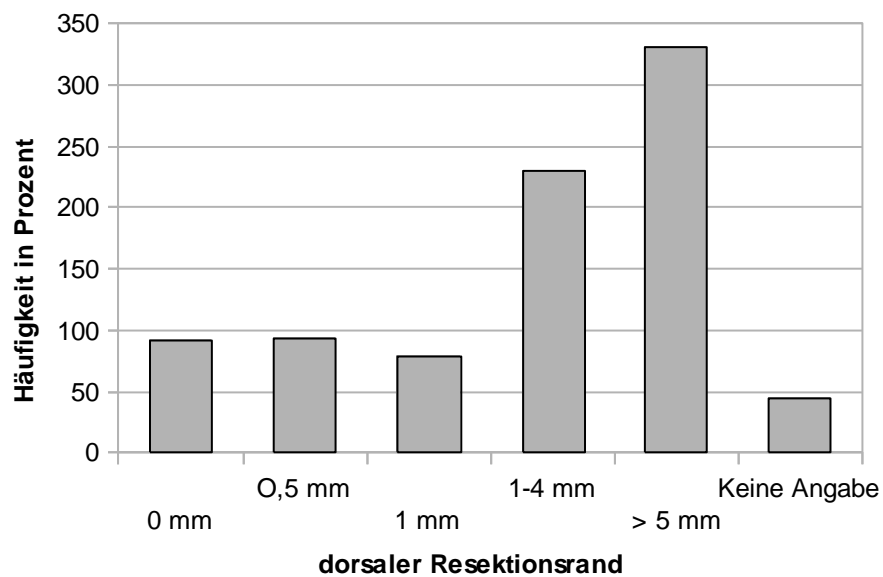
*Abbildung 21: Ventraler Resektionsrand*

#### 4.3.5 Dorsaler Resektionsrand

91 Tumore (10,5 %) reichen unmittelbar an den dorsalen Resektionsrand heran. Knapp reseziert sind 93 Schnittränder (10,7 %) mit <1 mm und 79 Schnittränder (9,1 %) mit 1mm. Im Gesunden wurden 230 Tumore (26,5 %) mit >1-4 mm Abstand und 331 Tumore (38,1 %) mit mindestens 5 mm Abstand entfernt. 45 Angaben (5,2 %) fehlen. Auch hier sollte, wie auch schon beim ventralen Resektionsrand, erwähnt werden, dass der Tumor wohl weit im Gesunden entfernt wurde und der Pathologe deshalb auf eine genaue Angabe verzichtet hat.

*Tabelle 11: Dorsaler Resektionsrand*

dorsaler Resektionsrand	Häufigkeit	Prozent
0 mm	91	10,5
<1 mm	93	10,7
1 mm	79	9,1
>1-4 mm	230	26,5
≥ 5 mm	331	38,1
Keine Angabe	45	5,2
Gesamt	869	100



*Abbildung 22: Dorsaler Resektionsrand*

## 4.4 Charakteristiken der Nachresektate

### 4.4.1 Tumorbefall des primären Nachresektates

In 643 Fällen (74 %) erfolgte mindestens ein primäres Nachresektat. Davon waren 505 Gewebeproben (78,5 %) tumorfrei und in 138 Proben (21,5 %) wurden Tumorreste nachgewiesen.



Abbildung 23: Tumorbefall des primären Nachresektates

### 4.4.2 Resektionsstatus nach dem primären Nachresektat

Nach Berücksichtigung der primären Nachresektate ergab sich folgender korrigierter Resektionsstatus: 602 Fälle (69,3 %) hatten nun einen R0-Status, 267 Fälle (30,7 %) hatten weiterhin einen R1/RX-Status.



Abbildung 24: Resektionsstatus nach primärem Nachresektat



#### 4.4.3 Tumorbefall des sekundären Nachresektates

Eine zweite Nachresektion im Rahmen einer zweiten Operation wurde bei 127 Frauen (14,6 %) durchgeführt. Hier wurden 104 Gewebeentnahmen (81,9 %) als tumorfrei eingestuft. In 23 Nachresektaten (18,1 %) wurden immer noch Karzinomzellen identifiziert.

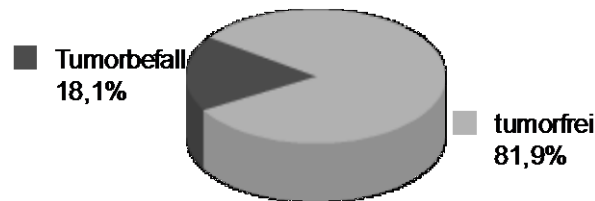


Abbildung 25: Tumorbefall des sekundären Nachresektates

#### 4.4.4 Endgültiger Resektionsstatus

Endgültig wurden 654 Tumore (75,3 %) nun als sicher R0-reseziert eingestuft. In 215 Fällen (24,7 %) blieb, teils auch nach zweifacher Nachresektion, der Resektionsrand unsicher (R1/RX).



Abbildung 26: endgültiger Resektionsstatus

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass sich unter den 215 als endgültig R0 Eingestuften 36 Tumore befinden, deren Nachresektate zwar karzinomfrei waren, jedoch nicht am knappsten Resektionsrand entnommen wurden.

## 4.5 Der schrittweise erzielte Resektionsstatus im Überblick

Tabelle 12: Übersicht über die schrittweise erzielten Resektionsresultate

<b>Primär- resektat</b>	<b><u>R0</u></b> <b>32,9 % (286)</b>			<b><u>R1/RX</u></b> <b>67,1 % (583)</b>		
<b>1. NR</b>	<b>Ja</b>		Nein	<b>Ja</b>		Nein
	<b>64,3 % (184)</b>		35,7 % (102)	<b>78,7 % (459)</b>		21,3 % (124)
Tumorbefall	<b>Ja</b>	Nein	“	<b>Ja</b>	Nein	“
	<b>6,6 % (19)</b>	57,7 % (165)	“	<b>20,4 % (119)</b>	58,3 % (340)	“
<b>Neuer RR-Status</b>	<b><u>R0</u></b> <b>69,3 % (602)</b>			<b><u>R1/RX</u></b> <b>30,7 % (267)</b>		
<b>2. NR</b>	<b>Ja</b>		Nein	<b>Ja</b>		Nein
	<b>8,5 % (51)</b>		91,5 % (551)	<b>28,5 % (76)</b>		71,5 % (191)
Tumorbefall	<b>Ja</b>	Nein	“	<b>Ja</b>	Nein	“
	<b>1,5 % (9)</b>	7,0 % (42)	“	<b>5,2 % (14)</b>	23,2 % (62)	“
<b>Endgültiger RR-Status</b>	<b><u>R0</u></b> <b>75,3 % (654)</b>			<b><u>R1/RX</u></b> <b>24,7 % (215)</b>		

## 4.6 Krankheitsverlauf

Das letzte Follow-up Datum ist der 26.04.2008. Die längste Nachbeobachtungszeit liegt bei sechs Jahren und neun Monaten, die kürzeste bei 0 Tagen, d.h., dass diese Patientin nach ihrer Operation nicht zur Wiedervorstellung ins Klinikum gekommen ist. Das mittlere Follow-up beträgt zwei Jahre und vier Monate.

#### 4.6.1 Überlebensrate aller Patientinnen

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 83,7 %. Im Rahmen der Beobachtungszeit sind 61 Patientinnen (7 %) verstorben. Davon war bei 41 Patientinnen (4,7 %) der Brustkrebs die Todesursache. Bei 19 Patientinnen (2,2 %) lag eine andere Todesursache vor und bei einer Patientin (0,1 %) war die Ursache unbekannt.

Die jüngste Patientin ist im Alter von 29 Jahren verstorben, die Älteste im Alter von 87 Jahren.

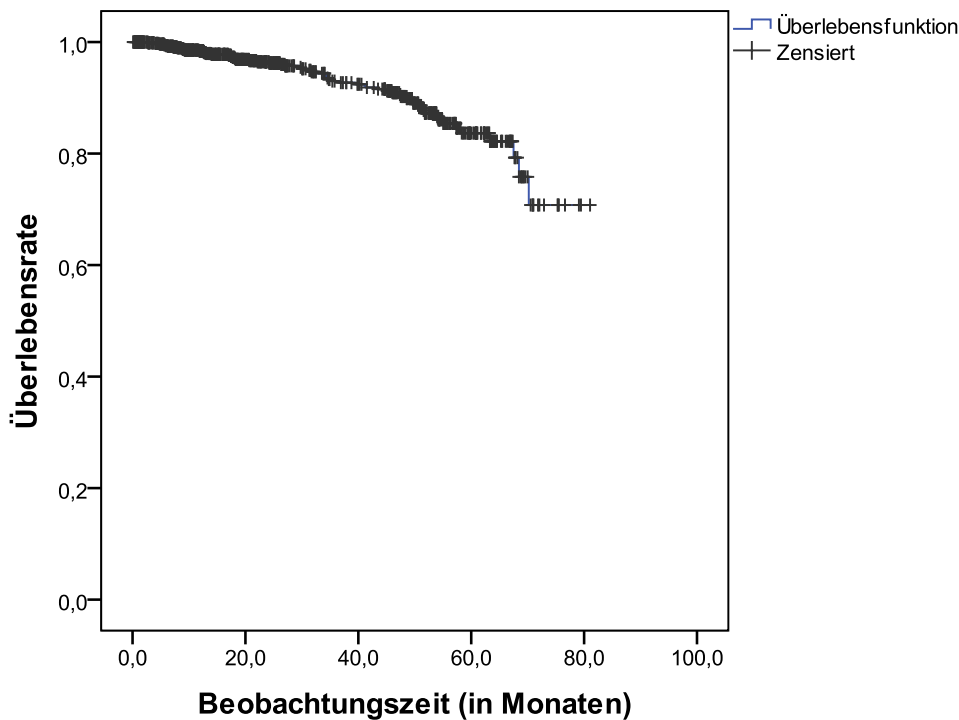


Abbildung 27: Überlebensrate aller Patientinnen

#### 4.6.2 Krankheitsfreie Überlebenszeit

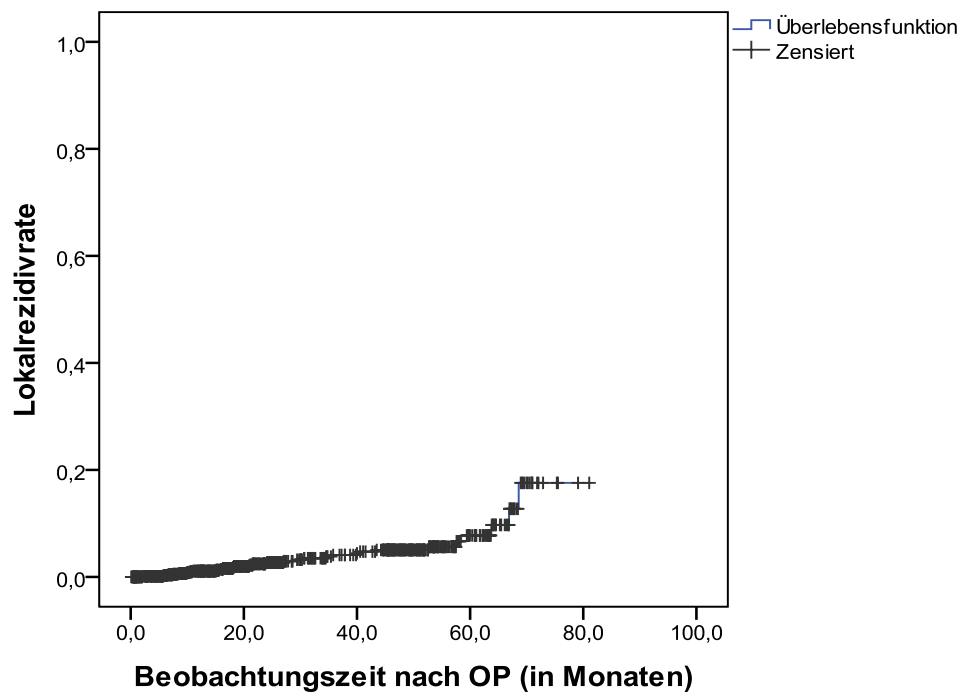
766 Patientinnen (88,1 %) blieben bis zum Beobachtungszeitpunkt krankheitsfrei. Im Follow-up entwickelten 30 Patientinnen (3,5%) ein Lokalrezidiv. Bei 28 Patientinnen (3,2 %) war das Lokalrezidiv das erste Krankheitsereignis, wobei 6 Patientinnen (0,7 %) gleichzeitig Metastasen und eine Patientin (0,1 %) gleichzeitig ein kontralaterales Mammakarzinom aufwiesen. Bei 56 Patientinnen (6,4 %) wurden als erstes Ereignis Metastasen, bei 3 Patientinnen (0,3 %) ein kontralaterales Karzinom und bei 16 Patientinnen (1,8 %) ein Zweitkarzinom diagnostiziert.

*Tabelle 13: Krankheitsfreie Überlebenszeit*

Erstes Ereignis	Häufigkeit	Prozent
Lokalrezidiv	21	2,4
Lokalrezidiv und Metastasen	6	0,7
Metastasen	56	6,4
Kontralaterales Karzinom	3	0,3
Kontralaterales Karzinom und Lokalrezidiv	1	0,1
Zweitkarzinom	16	1,8
Gesamt	103	11,9

## 4.7 Das Lokalrezidiv

Nach 5 Jahren betrug die lokalrezidivfreie Überlebensrate 92,2%. Insgesamt kam es zu 30 Lokalrezidiven (3,5 %).

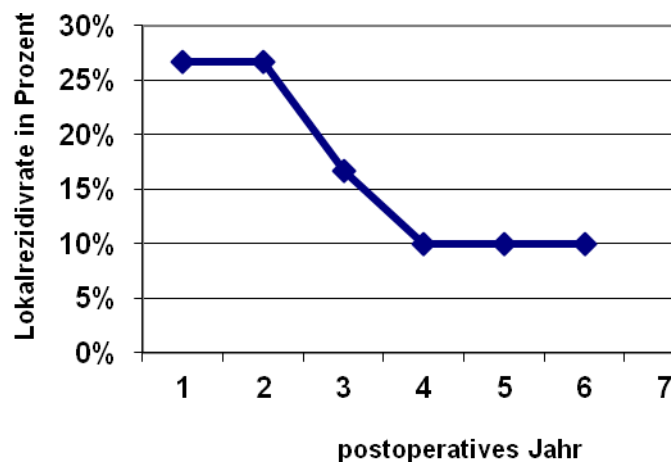


*Abbildung 28: lokalrezidivfreies Überleben*

Das kürzeste Zeitintervall vom Operationszeitpunkt bis zur Entwicklung eines Lokalrezidivs lag bei 2 Monaten, das längste bei 5 Jahren und 9 Monaten. Der Mittelwert für ein Lokalrezidiv liegt bei 2 Jahren und 3 Monaten.

*Tabelle 14: Verteilung der Lokalrezidive auf die Jahre nach Primärtherapie*

Postoperatives Jahr	Lokalrezidiv Häufigkeit in %	Anzahl der Lokalrezidive
1.	26,7%	8
2.	26,7%	8
3.	16,7%	5
4.	10%	3
5.	10%	3
6.	10%	3



*Abbildung 29: Verteilung der Lokalrezidive auf die Jahre nach Primärtherapie*

Die reduzierte Häufigkeit in den späteren Jahren ist partiell auf das kurze Follow-up zurückzuführen, da nur ein Teil der Patientinnen in dieser Phase beobachtet wurden.

#### 4.7.1 Überlebensrate der Patientinnen mit Lokalrezidiv

Das Follow-up der Frauen mit einem Lokalrezidiv zeigt einen Sterbeanteil von 14,8 % aller verstorbenen Patientinnen (9 von 61). Unter den 41 an Brustkrebs verstorbenen Frauen waren 9 mit Lokalrezidiv (22 %).

*Tabelle 15: Überlebensrate der Patientinnen mit Lokalrezidiv*

Patientin verstorben?	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Lebt	805	21	2,6 %
Tot	61	9	14,8 %
Lost to follow up	3	0	0 %
Gesamt	869	30	3,5 %

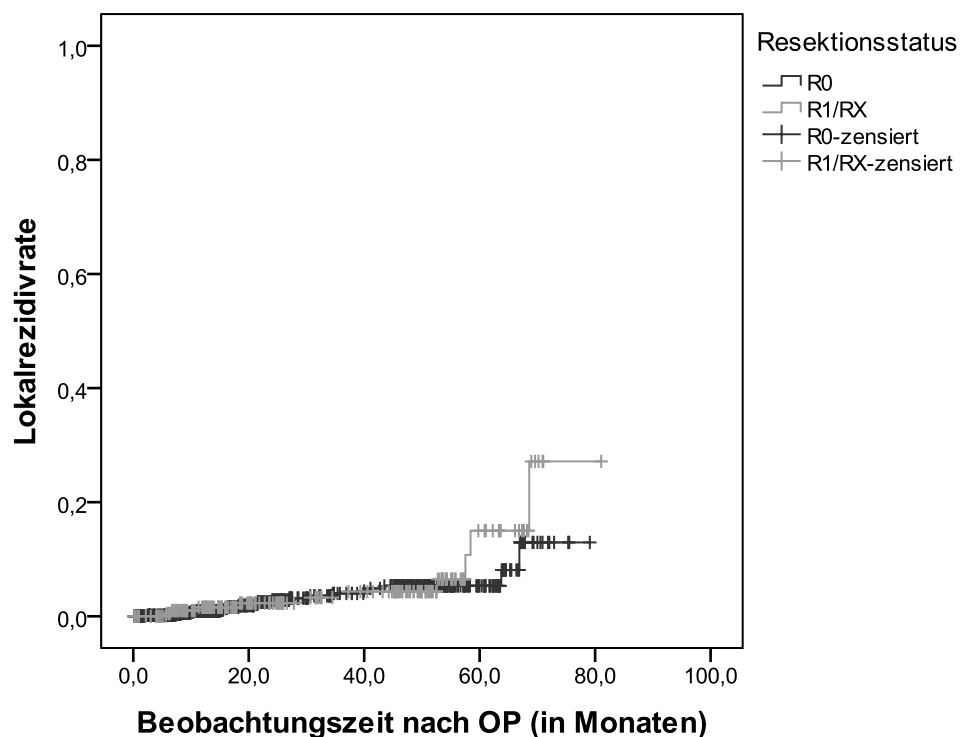
## 4.7.2 Einflussfaktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidivs

### Einfluss des Resektionsstatus auf die Lokalrezidivrate

4,7 % der Frauen mit dem Resektionsstatus R1/RX (10 von 215) entwickelten ein Lokalrezidiv. Im Vergleich entwickelten 3,1 % der R0-Resizierten (20 von 654) ein Lokalrezidiv. Der Log-Rank-Test ergab keinen signifikanten Unterschied in den beiden Resektionsgruppen ( $p = 0,48$ ).

*Tabelle 16: Einfluss des Resektionsstatus auf die Lokalrezidivrate*

Endgültiger Resektionsstatus	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Häufigkeit in Prozent
R1/RX	215	10	4,7 %
R0	654	20	3,1 %
Gesamt	869	30	3,5 %



*Abbildung 30: Einfluss des Resektionsstatus auf die Lokalrezidivrate*

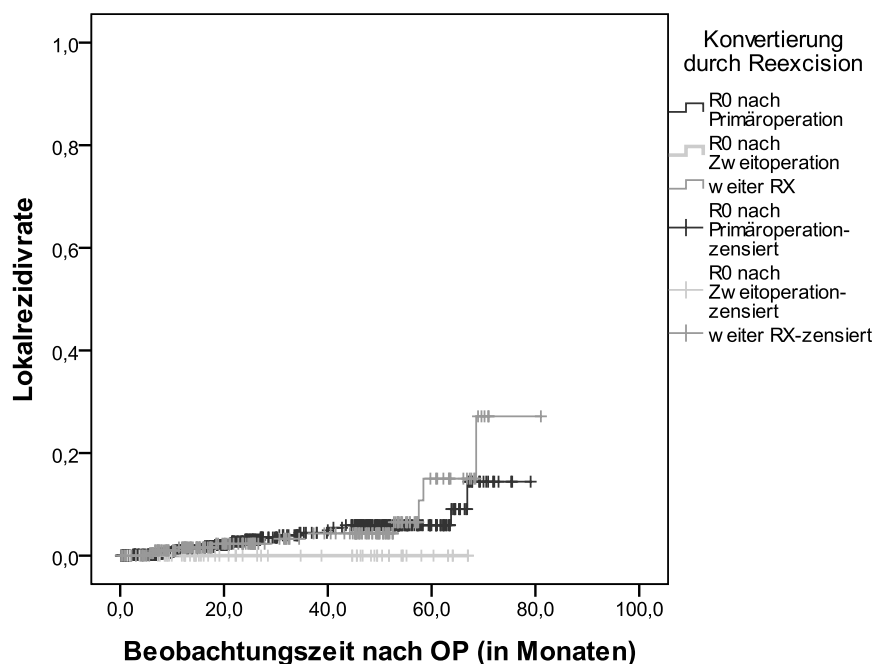
### Unterscheidung des R0-Status nach Primär oder erst nach Sekundäroperation

Es wurden die Fälle miteinander verglichen, die bereits nach dem Ersteingriff als R0 galten (auch wenn sekundäre Operationen durchgeführt wurden), bzw. erst durch einen Zweiteingriff R0-Status erreichten. Von den 592 R0-Fällen bereits nach der Primär-OP entwickelten 20 Patientinnen (3,4 %) ein Lokalrezidiv. Von den 62 Fällen mit R0-Status erst nach der Zweit-OP hatte keine Patientin ein Lokalrezidiv.

Bei den übrigen 215 Frauen mit einem persistierenden oder primären R1/RX-Status kam es zu 10 Rezidiven (4,7 %). Obwohl der Log-Rank-Test nicht signifikant ( $p=0,275$ ) ist, erstaunt die Nichtexistenz von Lokalrezidiven bei zweizeitig operierten Frauen ohne Tumornachweis bei der sekundären Operation.

*Tabelle 17: Unterscheidung des R0-Status nach Primär-und Sekundäroperation*

Resektionsstatus	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
R0 nach Primär-OP	592	20	3,4 %
R0 nach Zweit-OP	62	0	0 %
Weiter RX	215	10	4,7 %
Gesamt	869	30	3,5 %



*Abbildung 31: Unterscheidung des R0-Status nach Primär-und Sekundäroperation*



### Einfluss des Alters auf die Lokalrezidivrate

Die jüngste Patientin entwickelte im Alter von 27 Jahren ein Lokalrezidiv, die Älteste im Alter von 75 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit Lokalrezidiv beträgt 52 Jahre. Eine Analyse mit dem Log-Rank-Test zeigt ein signifikant höheres Risiko für Patientinnen unter 40 Jahren ein Lokalrezidiv zu erleiden ( $p = 0,038$ ).

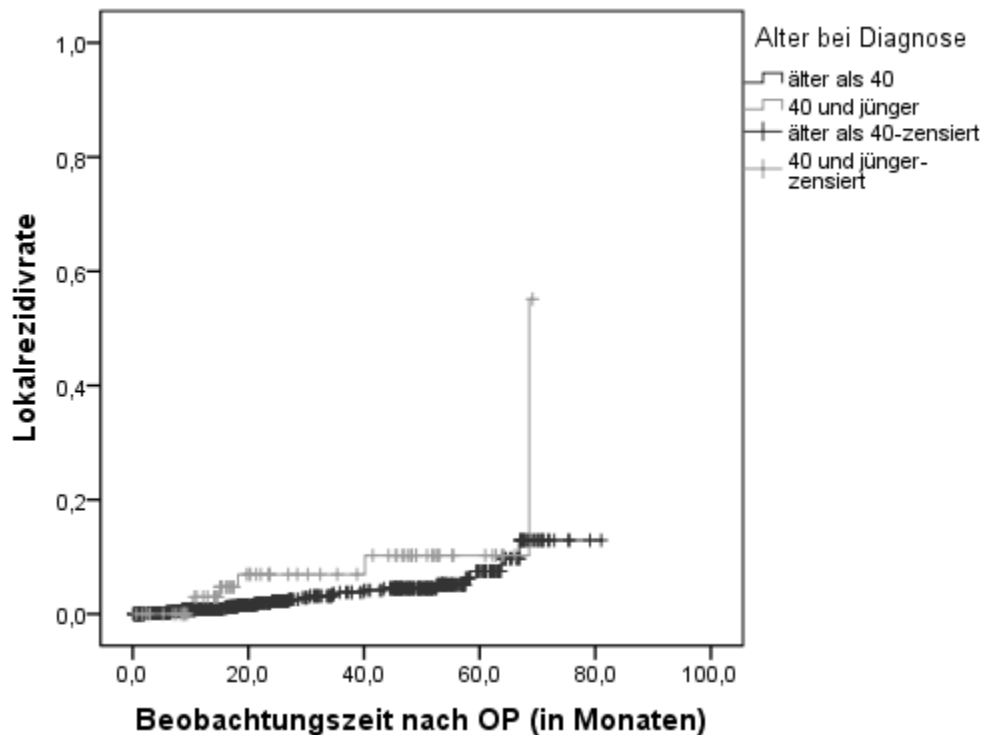


Abbildung 32: Einfluss des Alters auf die Lokalrezidivrate

7,8 % der unter 40 Jährigen (6 von 79) entwickelten ein Lokalrezidiv. Bei den über 40 Jährigen waren es 3% (24 von 790). Auch bei Betrachtung der genaueren Altersklassen sind die unter 40 Jährigen mit einer höheren Lokalrezidivquote von 7,8% (5 von 64) vertreten. Die niedrigste Lokalrezidivquote lag im Alter von 80 Jahren und Älteren mit keinem einzigen Fall. Sehr gering war sie auch in der Altersgruppe 70 bis 79 mit einem Anteil von 2,9 % (3 von 102) und in der Altersgruppe 60 bis 69 mit einem Anteil von 1,8 % (5 von 283). In der Untergruppe der 40 bis 49 Jährigen betrug die Lokalrezidivquote 4,1 % (7 von 170) und in der Gruppe der 50 bis 59 Jährigen 4,4 % (10 von 225).

Tabelle 18: Einfluss des Alters auf die Lokalrezidivrate

Alter bei Diagnose	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Jünger als 40	64	5	7,8 %
40 bis 49	170	7	4,1 %
50 bis 59	225	10	4,4 %
60 bis 69	283	5	1,8 %
70 bis 79	102	3	2,9 %
80 und älter	25	0	0 %

### Einfluss des Menopausenstatus auf die Lokalrezidivrate

In der Prämenopause lag die Lokalrezidivrate bei 5,4 % (13 von 241) und in der Postmenopause bei 2,7 % (17 von 628). Der Log-Rank Test ist nicht signifikant ( $p = 0,062$ ).

Tabelle 19: Einfluss des Menopausenstatus auf die Lokalrezidivrate

Menopausenstatus	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Prämenopause	241	13	5,4 %
Postmenopause	628	17	2,7 %

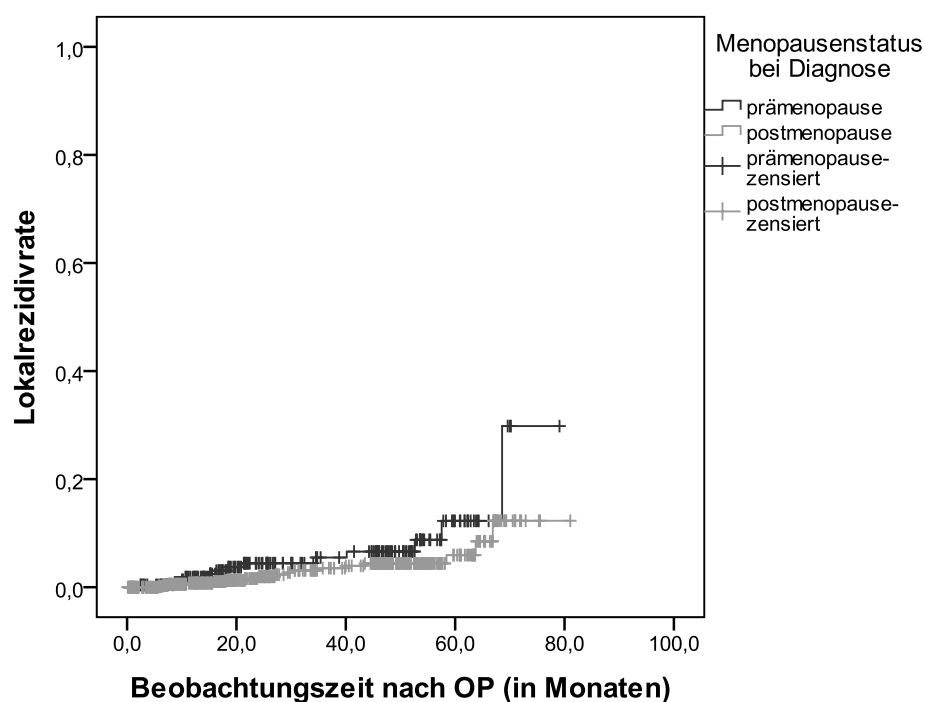


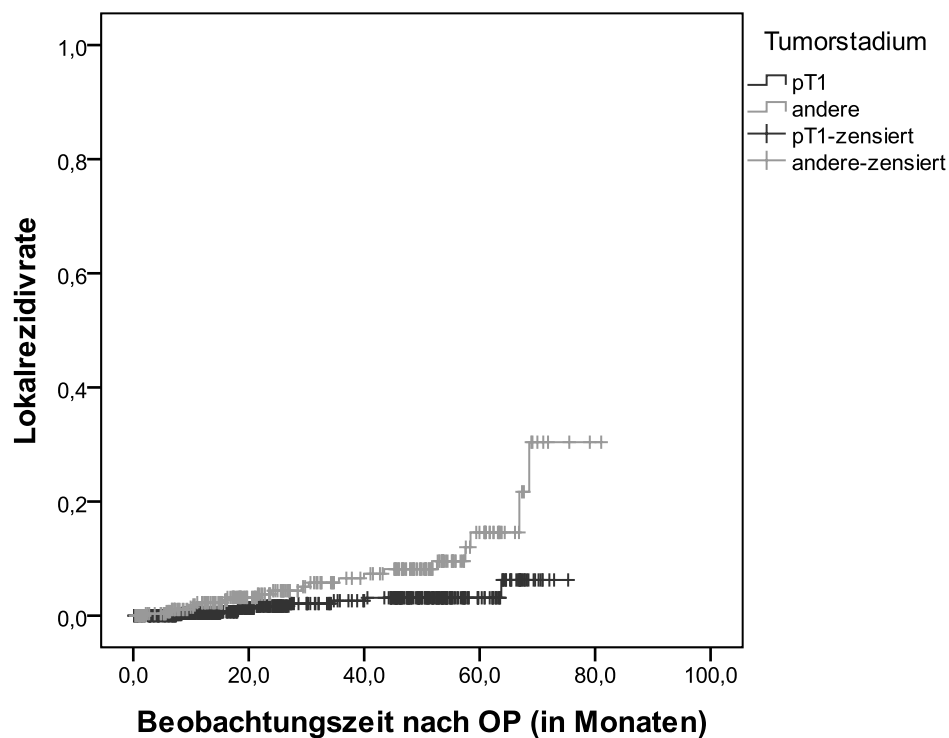
Abbildung 33: Einfluss des Menopausenstatus auf die Lokalrezidivrate

### Einfluss der Tumorgröße auf das Lokalrezidiv

Das Risiko für ein Lokalrezidiv war im pT1-Stadium 1,8 % (10 von 560) und in allen fortgeschritteneren Stadien 6,5 % (20 von 309). Mit einem p-Wert von  $p = 0,001$  weist der Log-Rank-Test einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Tumorgröße auf. Somit gibt es einen Zusammenhang zwischen einem großen Tumor und der Rezidivwahrscheinlichkeit.

*Tabelle 20: Einfluss der Tumorgröße auf das Lokalrezidiv*

Tumorstadium	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
pT1	560	10	1,8 %
pT2 und höher	309	20	6,5 %
Gesamt	869	30	3,5 %



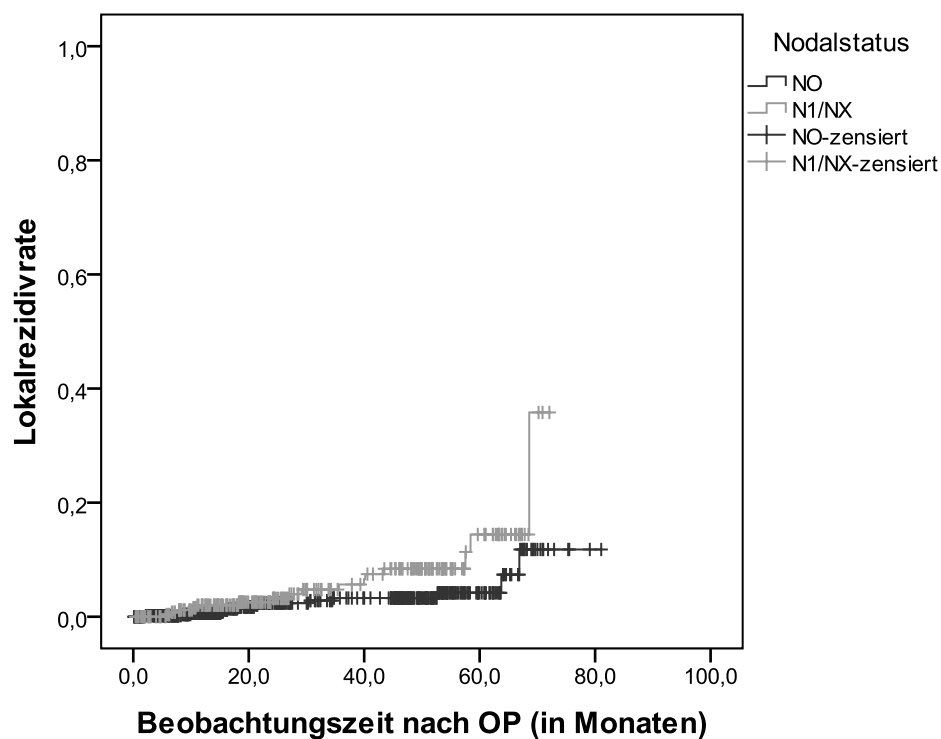
*Abbildung 34: Einfluss der Tumorgröße auf das Lokalrezidiv*

### Einfluss des Nodalstatus auf das Lokalrezidiv

Bei 5,8 % der Patientinnen (16 von 277) mit positiven oder unbekannten Lymphknotenstatus wurde ein Lokalrezidiv festgestellt. Bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall waren es 2,4 % (14 von 592). Der p-Wert von  $p = 0,025$  verdeutlicht den signifikanten Unterschied.

*Tabelle 21: Einfluss des Nodalstatus auf das Lokalrezidiv*

Nodalstatus	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
N0	592	14	2,4 %
N1/NX	277	16	5,8 %
Gesamt	869	30	3,5%



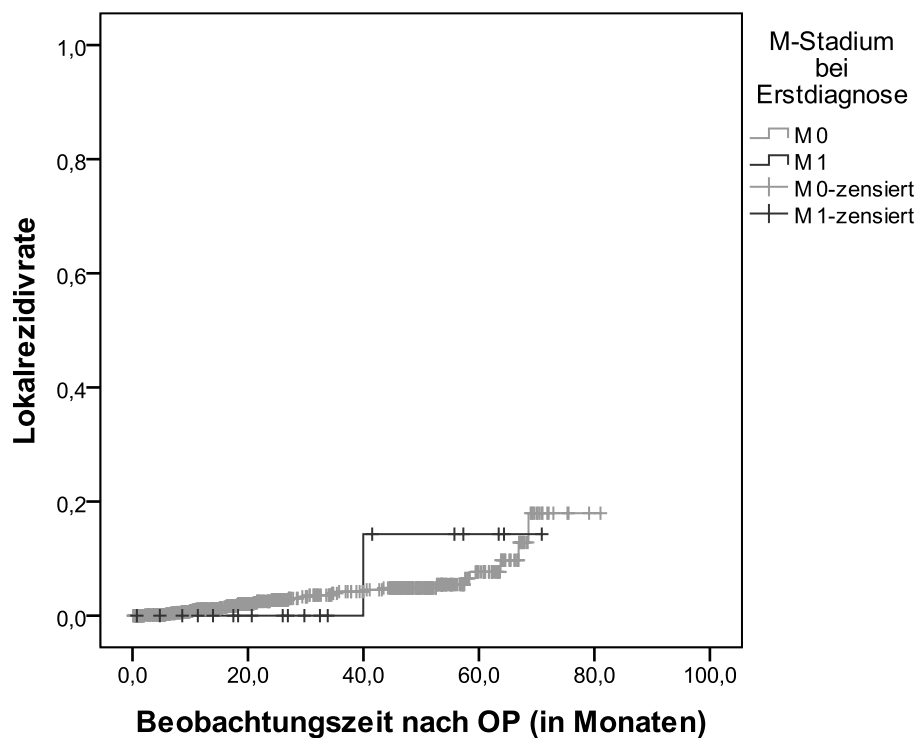
*Abbildung 35: Einfluss des Nodalstatus auf das Lokalrezidiv*

## Einfluss von Metastasen auf das Lokalrezidiv

Bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms hatten 20 Frauen bereits Metastasen, von denen eine Frau ein Lokalrezidiv entwickelte (5%). Von den 849 Frauen ohne Metastasen bei der Primärdiagnose entwickelten 29 Patientinnen ein Lokalrezidiv (3,4 %). Im Log-Rank-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,846$ ).

*Tabelle 22: Einfluss von Metastasen auf das Lokalrezidiv*

Metastasen bei Erstdiagnose	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Ja	20	1	5 %
Nein	849	29	3,4 %
Gesamt	869	30	3,5 %



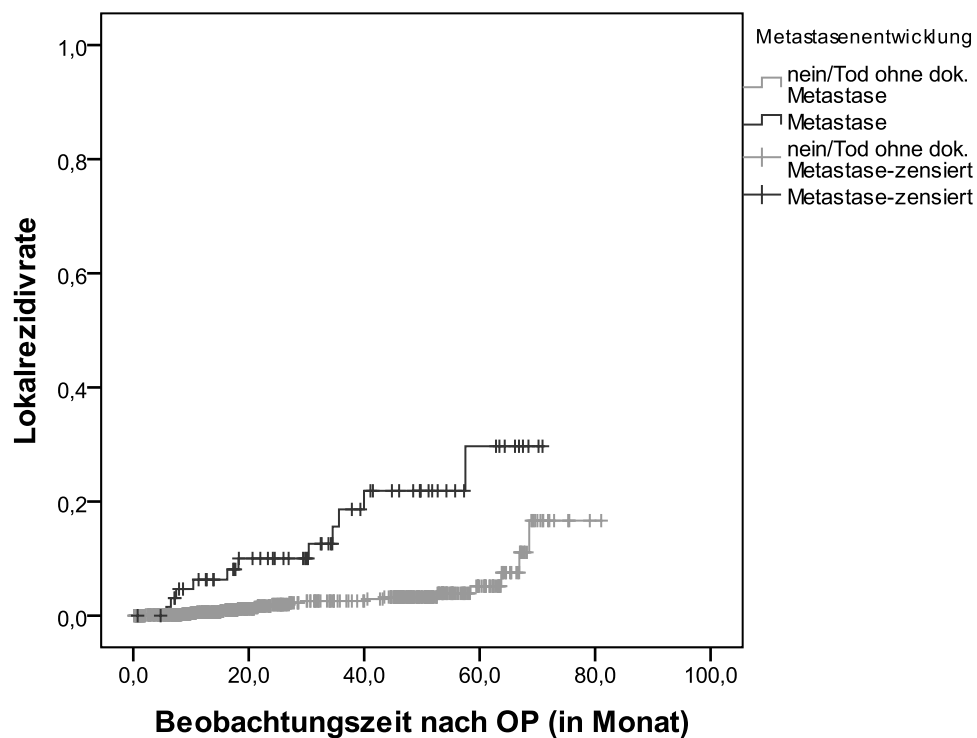
*Abbildung 36: Einfluss von Metastasen auf das Lokalrezidiv*

### Entwicklung von Fernmetastasen im Zusammenhang mit dem Lokalrezidiv

Von den insgesamt 63 Patientinnen mit Fernmetastasen hatten 7 zusätzlich ein Lokalrezidiv (11,1 %). Die Lokalrezidivrate ohne Fernmetastasen lag bei 2,7 % (22 von 806). Es besteht ein hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebensrate der zwei Gruppen mit einem p-Wert von  $p < 0,001$ .

*Tabelle 23: Entwicklung von Fernmetastasen im Zusammenhang mit dem Lokalrezidiv*

Metastasierung	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Fernmetastasen	67	11	12,3 %
Keine Metastasen	802	11	2,4 %
Gesamt	869	30	3,5 %



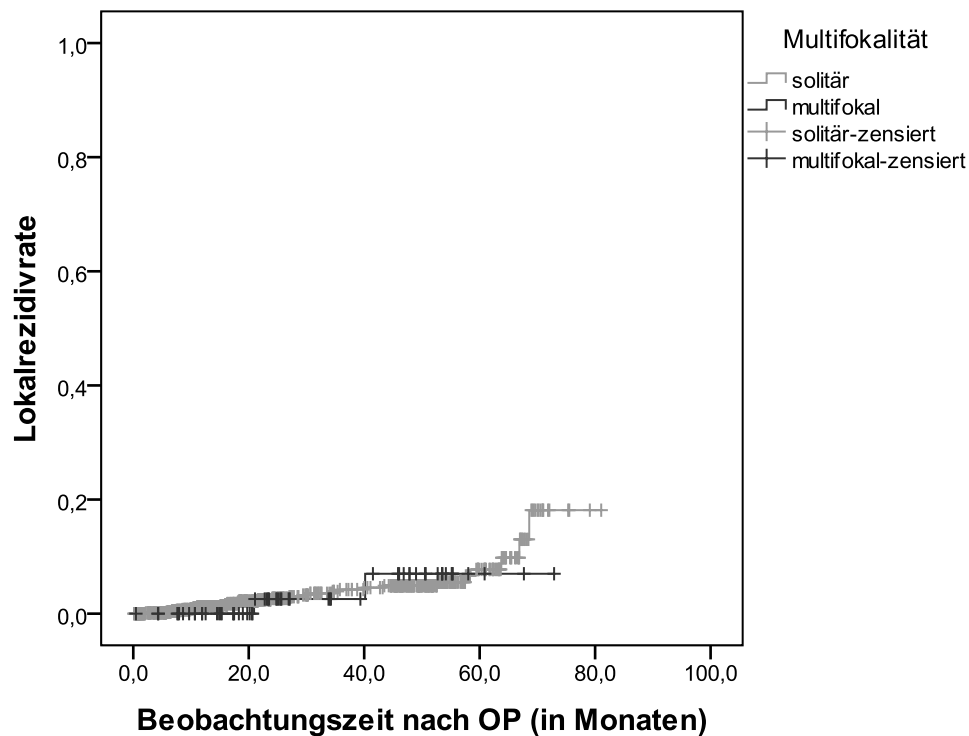
*Abbildung 37: Entwicklung von Fernmetastasen im Zusammenhang mit dem Lokalrezidiv*

### **Einfluss der Fokalität auf das Lokalrezidiv**

3,5 % der Patientinnen (28 von 804) mit einem solitären Tumor entwickelten ein Lokalrezidiv. Bei den Patientinnen mit einem multifokalen Tumor waren es 3,1 % (2 von 65). Das Signifikanzniveau liegt bei  $p = 0,871$  und ergibt somit keinen Unterschied im Vergleich der zwei Kollektive.

*Tabelle 24: Einfluss der Fokalität auf das Lokalrezidiv*

Fokalität	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Solitär	804	28	3,5 %
Multifokal	65	2	3,1 %
Gesamt	869	30	3,5 %



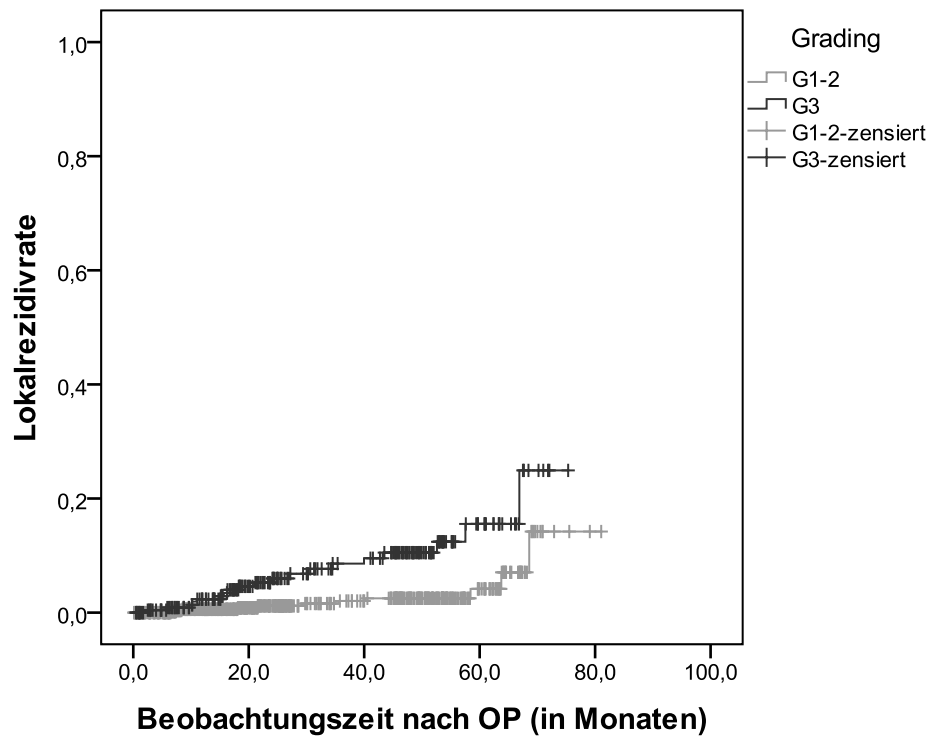
*Abbildung 38: Einfluss der Fokalität auf das Lokalrezidiv*

## **Einfluss des Grading auf das Lokalrezidiv**

Unter den gut differenzierten Tumoren (G1) war kein Lokalrezidiv zu beobachten. 2,2 % der Patientinnen mit einem G2-Tumor (11 von 492) entwickelten ein Rezidiv. Bei Patientinnen mit einem G3-Tumor waren es 7,8 % (19 von 224). Im Log-Rank-Test erwies sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen schlecht differenzierten Karzinomzellen (=G3-Tumore) im Gegensatz zu G1-/G2 – Tumoren.

*Tabelle 25: Einfluss des Grading auf das Lokalrezidiv*

Grading	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Grad 1 / Grad 2	626	11	1,8 %
Grad 3	243	19	7,8 %
Gesamt	869	30	3,5 %



*Abbildung 39: Einfluss des Grading auf das Lokalrezidiv*



## Einfluss der Histologie auf das Lokalrezidiv

57 der Tumore wurden histologisch als invasiv lobuläres Karzinom eingestuft, 812 Tumore waren andere histologischen Subtypen einzuordnen. Von den 57 lobulären Karzinomen waren 2 mit einem lokalen Rezidiv assoziiert (3,5 %). Alle übrigen 28 Rezidive präsentierten sich bei den anderen histologischen Untergruppen. Die Kollektive unterschieden sich im Log-Rank-Test nicht signifikant voneinander ( $p = 0,542$ ).

Tabelle 26: Einfluss der Histologie auf das Lokalrezidiv

Histologischer Typ	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Invasiv lobulär	57	2	3,5 %
Andere	812	28	3,4 %
Gesamt	869	30	3,5 %

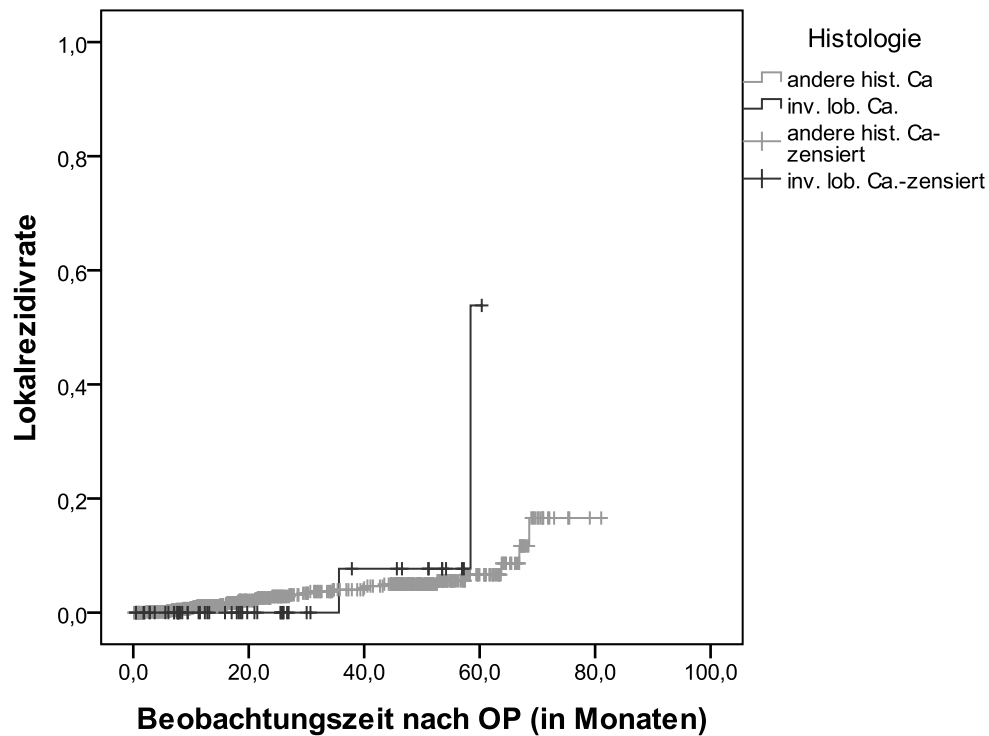


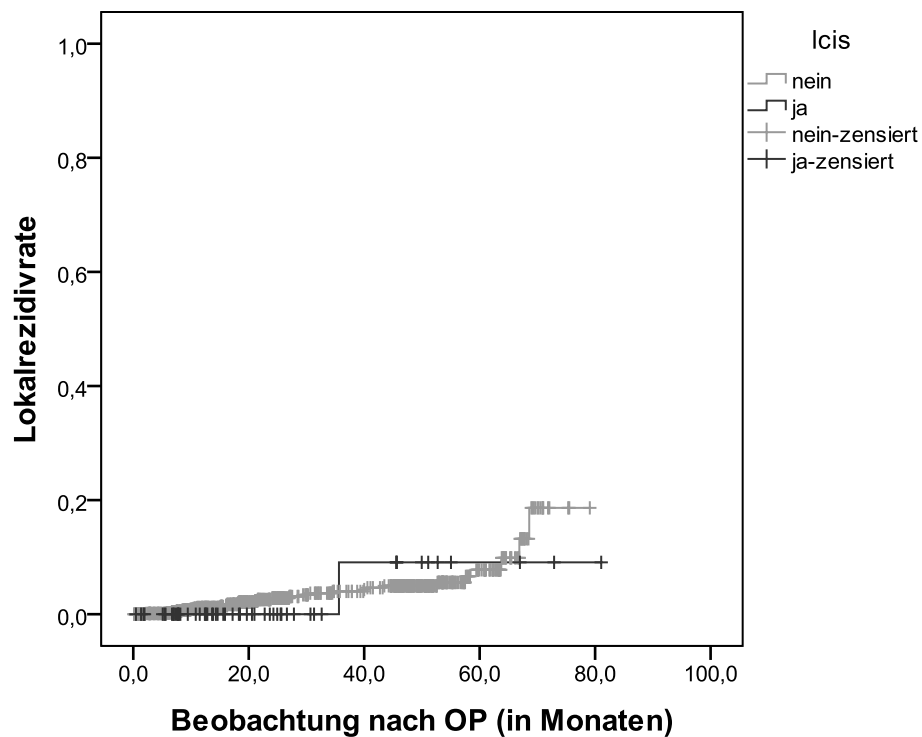
Abbildung 40: Einfluss der Histologie auf das Lokalrezidiv

### Einfluss des LCIS auf das Lokalrezidiv

In 57 Fällen wurde ein LCIS-Anteil nachgewiesen, von denen 1 ein Lokalrezidiv erlitt (1,8 %). Bei den 812 Patientinnen ohne LCIS zeigten 29 Frauen ein Lokalrezidiv (3,6 %). Im Log-Rank-Test war kein signifikanter Unterschied festzustellen ( $p=0,214$ ).

*Tabelle 27: Einfluss des LCIS auf das Lokalrezidiv*

Nachweis von LCIS	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Ja	57	1	1,8 %
Nein	812	29	3,6 %
Gesamt	869	30	3,5 %



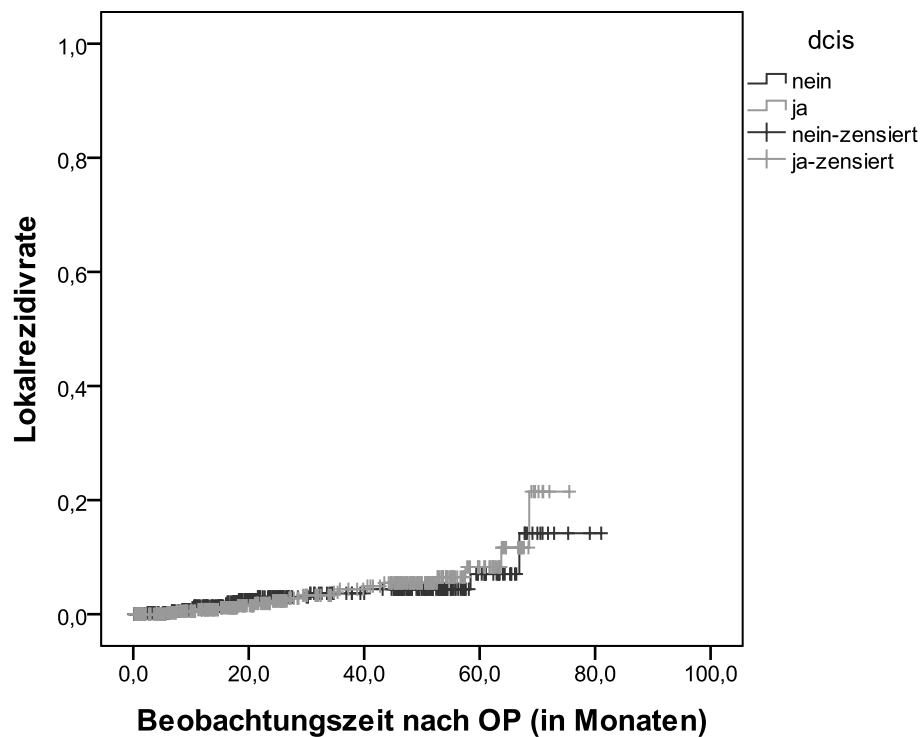
*Abbildung 41: Einfluss des LCIS auf das Lokalrezidiv*

### Einfluss des DCIS auf das Lokalrezidiv

Bei Anwesenheit von DCIS-Anteilen kam es in 3,8 % der Fälle zum Lokalrezidiv (17 von 443). Ohne ein DCIS wurde in 3,1 % der Fälle (13 von 426) ein Lokalrezidiv entdeckt. Mit einem p-Wert  $p=0,08$  war kein signifikanter Unterschied erkennbar.

*Tabelle 28: Einfluss des DCIS auf das Lokalrezidiv*

Nachweis von DCIS	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Ja	443	17	3,8 %
Nein	426	13	3,1 %
Gesamt	869	30	3,5 %



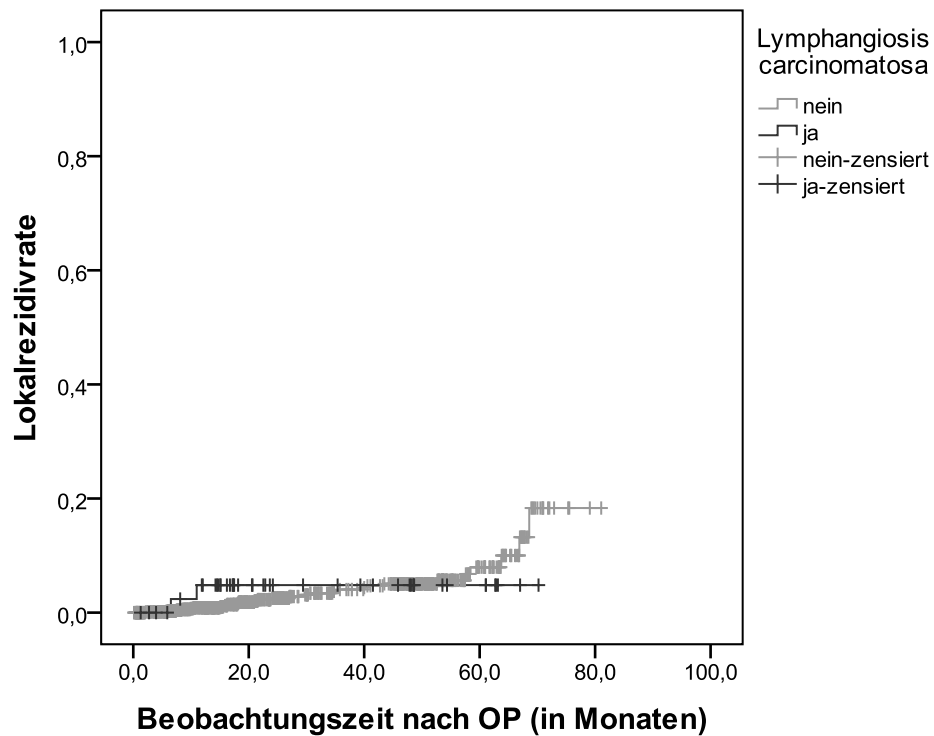
*Abbildung 42: Einfluss des DCIS auf das Lokalrezidiv*

### **Einfluss des Lymphangiosis carcinomatosa auf das Lokalrezidiv**

Bei Tumorbefall der peritumoralen Lymphgefäße entwickelten 4,3 % der Patientinnen ein Lokalrezidiv (2 von 46). Die Lokalrezidivrate bei Patientinnen ohne Lymphangiosis Carcinomatosa lag bei 3,4 % (28 von 823). Der Log-Rank-Test ergibt ein Signifikanzniveau von  $p = 0,796$  und zeigt somit keinen Unterschied der Lokalrezidivwahrscheinlichkeit bei Lymphangiosis.

*Tabelle 29: Einfluss des Lymphangiosis carcinomatosa auf das Lokalrezidiv*

Lymphangiosis carcinomatosa	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Vorhanden	46	2	4,3 %
Frei	823	28	3,4 %
Gesamt	869	30	3,5 %



*Abbildung 43: Einfluss des Lymphangiosis carcinomatosa auf das Lokalrezidiv*

### Einfluss des Hormonrezeptorstatus auf das Lokalrezidiv

Die Tumore mit unbekanntem Rezeptorstatus wurden der Gruppe der rezeptorpositiven Tumore zugeteilt, da sie auch im klinischen Alltag so behandelt werden. Zusätzlich sollte aufgrund der kleinen Zahl dieser Fälle keine relevante Verzerrung auftreten. Insgesamt war der Rezeptorstatus in 724 Fällen positiv oder unbekannt. Von diesen entwickelten 16 ein Lokalrezidiv (2,2 %). Bei den 145 Frauen mit negativem Rezeptorstatus trat in 14 Fällen (9,7 %) das operativ entfernte Karzinom erneut an der gleichen Stelle auf. Der Log-Rank-Test bestätigt den signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 30: Einfluss des Hormonrezeptorstatus auf das Lokalrezidiv

Rezeptorstatus	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Negativ	145	14	9,7 %
Positiv / unbekannt	724	16	2,2 %
Gesamt	869	30	3,5 %

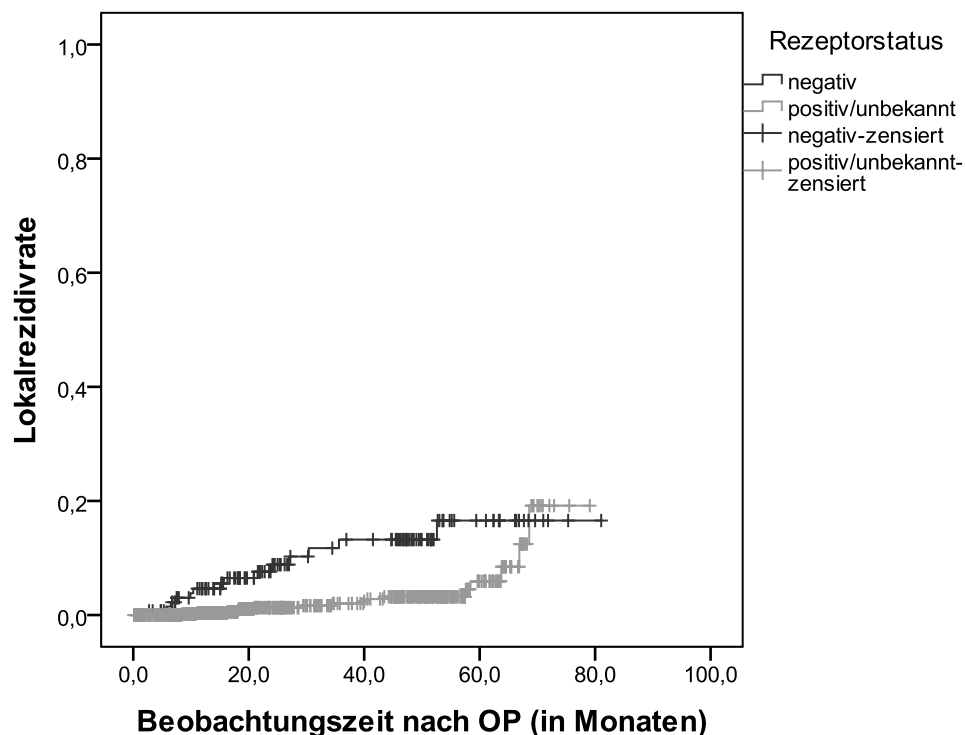


Abbildung 44: Einfluss des Hormonrezeptorstatus auf das Lokalrezidiv

### Einfluss des HER-2/neu Status auf das Lokalrezidiv

Bezüglich des Her-2/neu Status wurden zwei Gruppen verglichen: die Gruppe mit cerbB2-Überexpression (immunhistochemisch entsprechend 3+ und 2+/Fish+) mit der Gruppe ohne Überexpression des Onkogens (immunhistochemisch entsprechend 2+/Fish-, 1+ und negativ). In 130 Tests wurde eine Überexpression festgestellt, bei 12 Patientinnen wurde ein Lokalrezidiv dokumentiert (8,2%). Dagegen wurde bei 731 Patientinnen keine Überexpression des Onkogens nachgewiesen. Der Lokalrezidivanteil betrug bei diesen 18 Fälle (2,5%). Der Log-Rank-Test stellte eine Signifikanz mit  $p=0,005$  dar.

Tabelle 31: Einfluss des HER-2/neu Status auf das Lokalrezidiv

HER-2/neu Status	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Überexpression (s.o.)	130	12	8,2 %
Keine Überexpression (s.o.)	731	18	2,5 %
Unbekannt	8	0	0 %
Gesamt	869	30	3,5 %

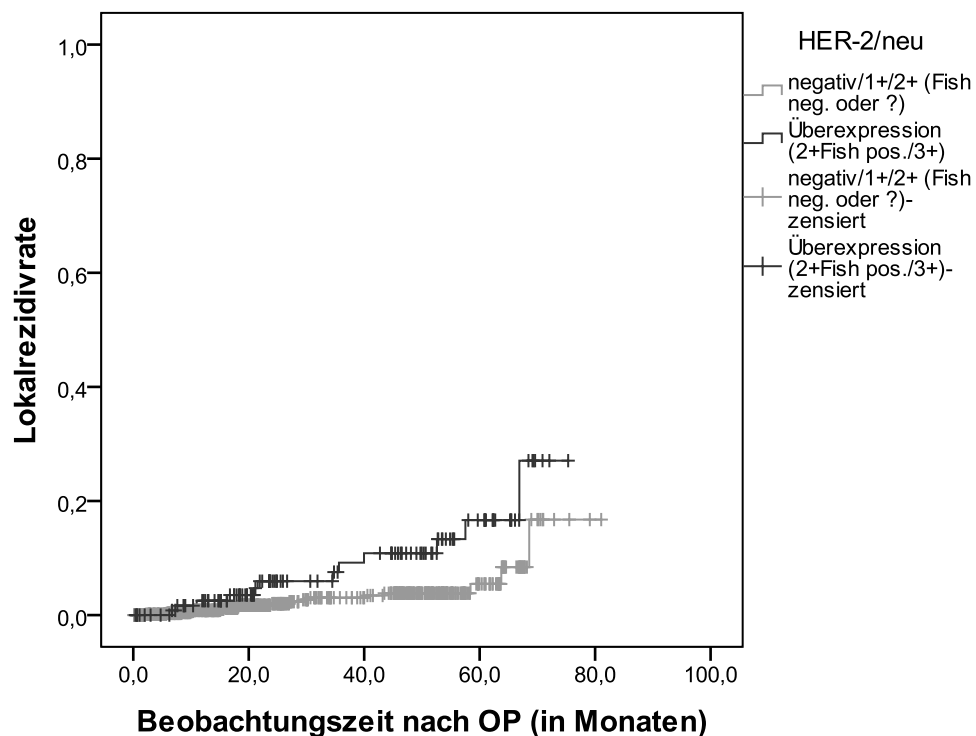


Abbildung 45: Einfluss des HER-2/neu Status auf das Lokalrezidiv

### Einfluss der Primärtherapie auf das Lokalrezidiv

Verglichen werden die als Primärtherapie operierten mit den zunächst neoadjuvant behandelten Frauen. Unter den 141 neoadjuvant Behandelten erhielt die Mehrheit eine Chemotherapie, lediglich 8 Frauen erhielten eine Hormontherapie und entwickelten kein Lokalrezidiv. Eine neoadjuvante Strahlentherapie galt in dieser Studie als Ausschlusskriterium (s. oben). 11 Patientinnen der 141 zunächst neoadjuvant Therapierten entwickelten ein Lokalrezidiv (7,8%). 19 Patientinnen der 728 primär Operierten bekamen ein Rezidiv (2,6%). Mit einem p-Wert von  $p=0,003$  ergibt sich im Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 32: Einfluss der Primärtherapie auf das Lokalrezidiv

Erster Therapieschritt	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Neoadjuvant	141	11	7,8 %
Operation	728	19	2,6 %
Gesamt	869	30	3,5%

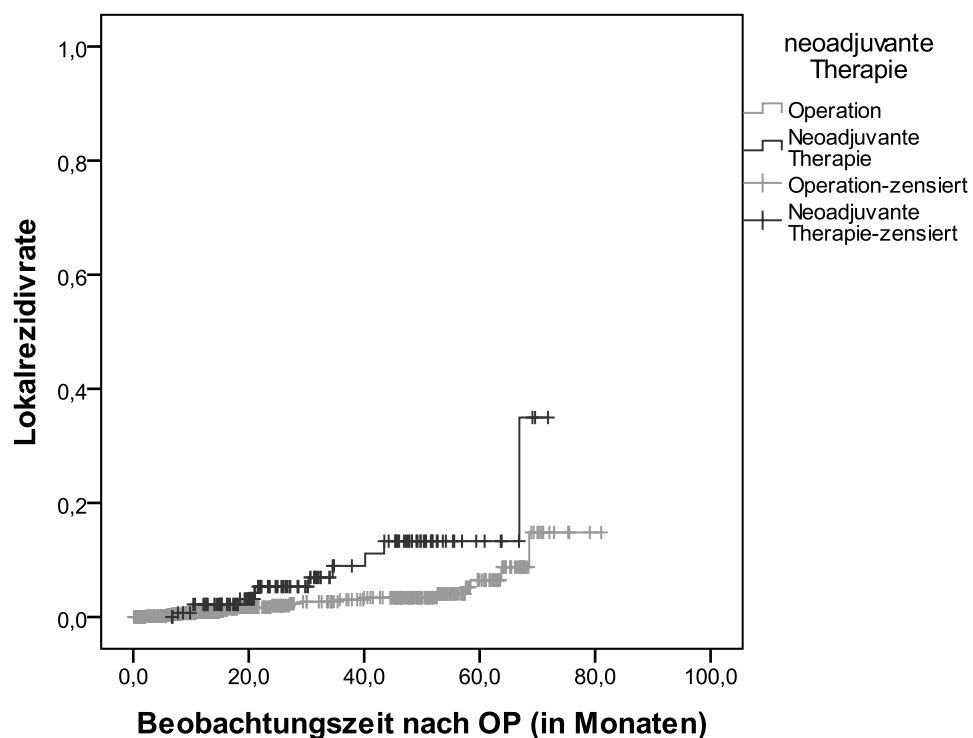


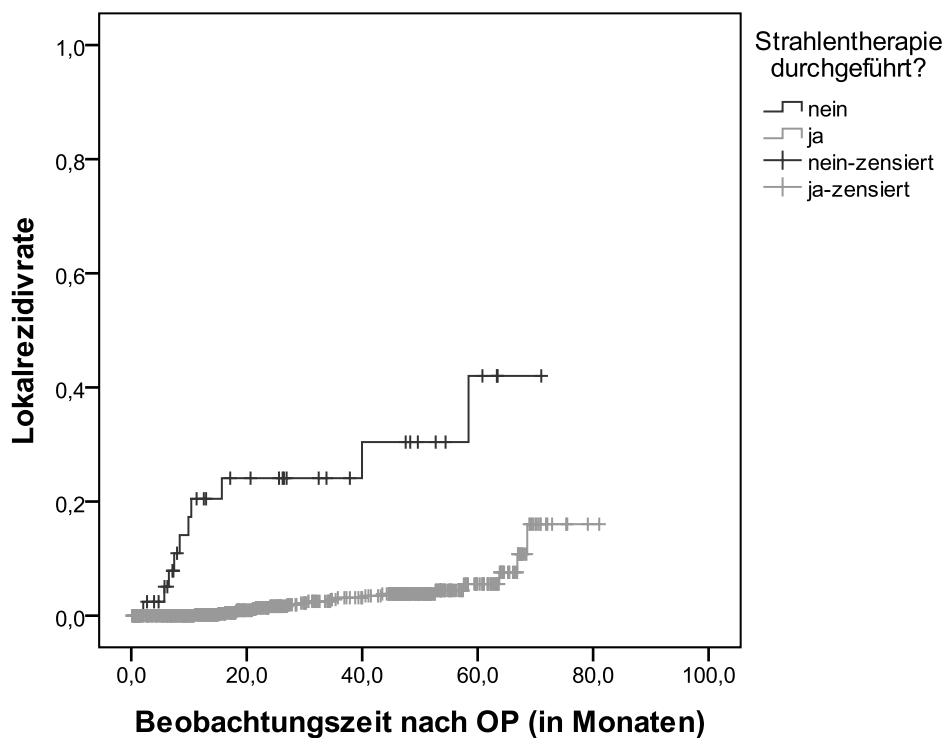
Abbildung 46: Einfluss der Primärtherapie auf das Lokalrezidiv

### Einfluss der Strahlentherapie auf das Lokalrezidiv

Bei 10 Patientinnen der 44 Nicht-Bestrahlten trat ein Lokalrezidiv auf (22,7 %). Vergleichsweise kam es lediglich bei 20 der 825 bestrahlten Patientinnen zu einem Lokalrezidiv (2,4 %). Folglich errechnete sich im Log-Rank-Test ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ).

*Tabelle 33: Einfluss der Strahlentherapie auf das Lokalrezidiv*

Strahlentherapie	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Durchgeführt	825	20	2,4 %
Nicht durchgeführt	44	10	22,7 %
Gesamt	869	30	3,5 %



*Abbildung 47: Einfluss der Strahlentherapie auf das Lokalrezidiv*



### Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das Lokalrezidiv

427 Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie, von denen 22 Frauen ein Rezidiv erlitten (5,2 %). Von den 442 Patientinnen ohne eine adjuvante Chemotherapie entwickelten 8 Frauen ein Rezidiv (1,8 %). Mit einem p-Wert von  $p=0,021$  unterscheiden sich die beiden Kollektive signifikant voneinander.

Tabelle 34: Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das Lokalrezidiv

Adjuvante Chemotherapie	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Durchgeführt	427	22	5,2 %
Nicht durchgeführt	442	8	1,8 %
Gesamt	869	30	3,5 %

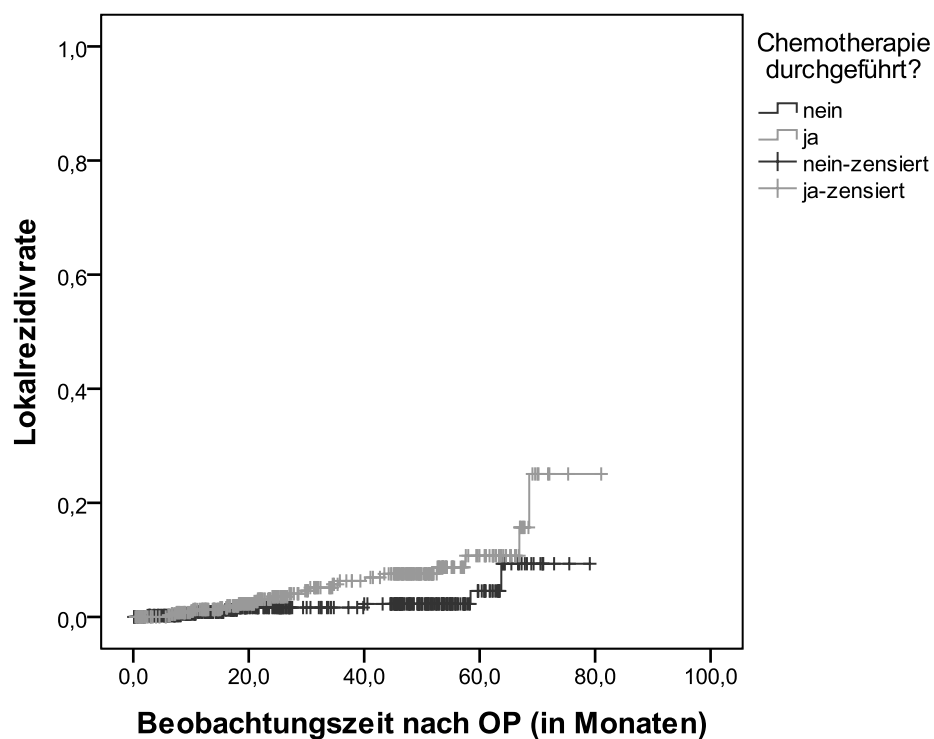


Abbildung 48: Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das Lokalrezidiv

### Einfluss der adjuvanten Hormontherapie auf das Lokalrezidiv

Insgesamt 693 Frauen wurden adjuvant hormontherapiert. Bei 14 von ihnen wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert (2 %). 176 Frauen wurden nicht hormontherapiert. In dieser Gruppe bekamen 16 Frauen ein Lokalrezidiv (8,1 %). Im Log-Rank-Test zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied mit  $p < 0,001$ .

Tabelle 35: Einfluss der adjuvanten Hormontherapie auf das Lokalrezidiv

Adjuvante Hormontherapie	Gesamtzahl	Frauen mit Lokalrezidiv	Anteil in Prozent
Durchgeführt	693	14	2,0 %
Nicht durchgeführt	176	16	8,1 %
Gesamt	869	30	3,5 %

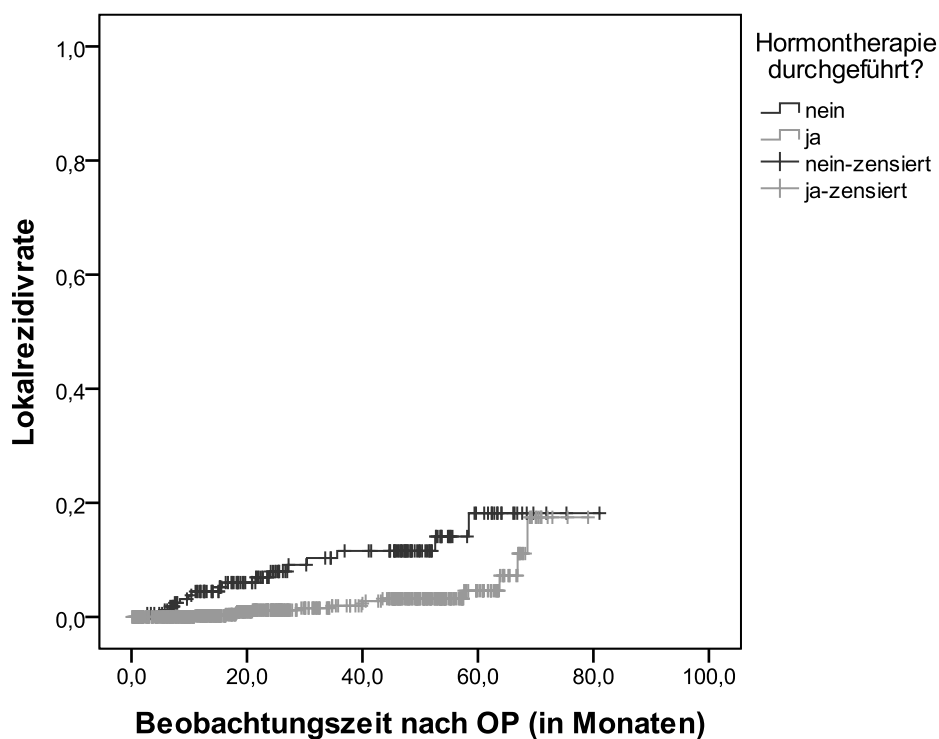


Abbildung 49: Einfluss der adjuvanten Hormontherapie auf das Lokalrezidiv

## Überblick über die Signifikanz der Einzelfaktoren für ein Lokalrezidiv

Tabelle 36: Signifikanz der Einflussfaktoren für ein Lokalrezidiv: univariat, Log-Rank-Test

<b>Einflussfaktor</b>	<b>5-Jahres-Lokalrezidiv-Freiheitsrate</b>	<b>P-Wert (Log-Rank-Test)</b>	<b>Signifikant</b>
<b>Endgültiger Resektionsstatus</b> (R1/RX vs. R0)	(85,0 % vs. 94,7 %)	0,48	nein
<b>Alter</b> ( $<40$ vs. $\geq 40$ )	(89,7 % vs. 92,5 %)	0,038	<b>ja</b>
<b>Menopausenstatus</b> (prä- vs. postmenopausal)	(87,7 % vs. 94,1 %)	0,062	nein
<b>Tumorgroße</b> ( $\geq$ pT2 vs. pT1)	(85,4% vs. 96,9%)	0,001	<b>ja</b>
<b>Nodalstatus</b> (N1/NX vs. N0)	(85,6 % vs. 95,8 %)	0,025	<b>ja</b>
<b>Metastasen bei Erstdiagnose</b> (M1 vs. M0)	(85,7 % vs. 92,3 %)	0,846	nein
<b>Metastasen im Verlauf</b> (ja vs. nein)	(70,3 % vs. 94,8 %)	$< 0,001$	<b>ja</b>
<b>Fokalität</b> (multifokal vs. solitär)	( 93,0 % vs. 92,2 %)	0,871	nein
<b>Grading</b> (G3 vs. G1/G2)	(84,5% vs. 95,8%)	$< 0,001$	<b>ja</b>
<b>Histologie</b> (lobulär vs. andere)	(46,2 % vs. 93,4 %)	0,542	nein
(LCIS vs. ohne)	(90,9 % vs. 92,2 %)	0,214	nein
(DCIS vs. ohne)	(91,7% vs. 93,0 %)	0,08	nein
<b>Lymphangiosis</b> (mit vs. ohne)	(95,2 % vs. 92,0 %)	0,796	nein
<b>Hormonrezeptorstatus</b> (negativ vs. positiv/unbekannt)	(83,4 % vs. 94,1 %)	$< 0,001$	<b>ja</b>
<b>Her2/neu Status</b> (Überexpression vs. keine)	(83,3 % vs. 94,5 %)	0,005	<b>ja</b>
<b>Primärtherapie</b> (Neoadjuvant vs. OP)	(86,7% vs. 93,5%)	0,003	<b>ja</b>
<b>Adjuvante Bestrahlung</b> (keine vs. erfolgt)	(58,0 % vs. 94,5 %)	$< 0,001$	<b>ja</b>
<b>Adjuvante Chemotherapie</b> (erfolgt vs. keine)	(89,3 % vs. 95,4 %)	0,021	<b>ja</b>
<b>Adjuvante Hormontherapie</b> (keine vs. erfolgt)	(81,8% vs. 95,4 %)	$< 0,001$	<b>ja</b>

Signifikante ungünstige Faktoren für ein Lokalrezidiv waren in der univariaten Analyse nach dem Log-Rank-Test das Grading G3, der negative Hormonrezeptorstatus, eine fehlende Nachbestrahlung, eine fehlende adjuvante Hormontherapie, Metastasierung im Krankheitsverlauf, große Tumore, zunächst neoadjuvant Vortherapierte, Her2/neu Überexpression, durchgeführte adjuvante Chemotherapie, ein positiver Nodalstatus und das junge Alter.

Bei der Gewichtung dieser Faktoren in der multivariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bei der vorwärts gerichteten Eingliederung der Einzelfaktoren blieben eine fehlende Nachbestrahlung, eine durchgeführte adjuvante Chemotherapie (vor einer Bestrahlung), G3-Tumore und eine neoadjuvante Therapie signifikant für das Auftreten eines Lokalrezidiv. Alle anderen Parameter, auch der Resektionsstatus, entfielen.

*Tabelle 37: Signifikanz der Einflussfaktoren für ein Lokalrezidiv: multivariat, Cox Regression, vorwärts gerichtet*

<b>Einflussfaktor</b>	<b>P-Wert</b> (multivariat, Cox- Regression, vorwärts gerichtet)	<b>Relatives Risiko</b>	<b>Konfidenzintervall</b>
<b>Adjuvante Bestrahlung</b> (keine vs. erfolgt)	< 0,001	19,1	7,88 – 46,14
<b>Adjuvante Chemotherapie</b> (erfolgt vs. keine)	0,028	3,1	1,13 – 8,39
<b>Grading</b> (G3 vs. G1/G2)	0,005	3,0	1,39 – 6,3
<b>Primärtherapie</b> (Neoadjuvant vs. OP)	0,022	2,6	1,15 – 5,98

### 4.7.3 Abhängigkeit des operativ erreichbaren Resektionsstatus von tumorbiologischen Komponenten

Es wurden tumorbiologische Eigenschaften untersucht, die eine Resektion des Mammakarzinoms im Gesunden (R0-Resektion) erschweren. Dazu gehörten auch die Postmenopause und der Nachweis von DCIS und LCIS. Ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich des erreichbaren Resektionsstatus, mit einem  $p < 0,001$ , wurde im höheren Tumorstadium ( $> pT2$ ) und bei Lymphknotenbefall beobachtet.

*Tabelle 38: Abhängigkeit des operativ erreichbaren Resektionsstatus von tumorbiologischen Komponenten: univariat, Chi-Quadrat-Test*

<b>Tumorbiologischer Einflussfaktor</b>	<b>R0 – Resektion</b> 75,3 % (654)	<b>R1/RX – Resektion</b> 24,7 % (215)	<b>P-Wert</b> (Chi-Quadrat-Test)
<b>Alter</b>			<b>0,673</b>
≤ 40	77,2 % (61)	22,8 % (18)	
> 40	75,1 % (593)	24,9 % (197)	
<b>Menopausenstatus</b>			<b>0,017</b>
Prämenopause	80,9 % (195)	19,1 % (46)	
Postmenopause	73,1 % (459)	26,9 % (169)	
<b>Tumorstadium</b>			<b>&lt; 0,001</b>
pT1	79,1 % (443)	20,9 % (117)	
≥ pT2	68,3 % (211)	31,7 % (98)	
<b>Nodalstatus</b>			<b>&lt; 0,001</b>
N0	79,7 % (472)	20,3 % (120)	
N1/NX	65,7 % (182)	34,3 % (95)	
<b>Metastasen bei Erstdiagnose</b>			<b>0,034</b>
M0	75,7 % (643)	24,3 % (206)	
M1	55 % (11)	45 % (9)	
<b>Fokalität</b>			<b>0,242</b>
solitär	75,7 % (609)	24,3 % (195)	
multifokal	69,2 % (45)	30,8 % (20)	
<b>Grading</b>			<b>0,393</b>
G1/G2	76,0 % (476)	24,0 % (150)	
G3	73,3 % (178)	26,7 % (65)	

<b>Tumorbiologischer Einflussfaktor</b>	<b>R0 – Resektion</b> 75,3 % (654)	<b>R1/RX – Resektion</b> 24,7 % (215)	<b>P-Wert</b> (Chi-Quadrat-Test)
<b>Histologie</b>			
invasiv lobulär	70,2 % (40)	29,8 % (17)	0,358
andere	75,6 % (614)	24,4 % (198)	
<b>LCIS</b>			
ja	57,9 % (33)	42,1 % (24)	<b>0,002</b>
nein	76,5 % (621)	23,5 % (191)	
<b>DCIS</b>			
ja	70,9 % (314)	29,1 % (129)	<b>0,002</b>
nein	79,8 % (340)	20,2 % (86)	
<b>Lymphangiosis Carcinomatosa</b>			0,204
ja	67,4 % (31)	32,6 % (15)	
nein	75,7 % (623)	24,3 % (200)	
<b>Hormonrezeptorstatus</b>			0,304
positiv/unbekannt	74,6 % (540)	25,4 % (184)	
negativ	78,6 % (114)	21,4 % (31)	
<b>HER-2/neu Status</b>			0,507
Überexpression	35,4 % (46)	64,6 % (84)	
keine	32,4 % (237)	67,6 % (494)	

*Tabelle 39: Abhängigkeit des operativ erreichbaren Resektionsstatus von tumorbiologischen Komponenten: multivariat, binär logistische Regression, vorwärts gerichtet*

<b>Tumorbiologischer Einflussfaktor</b>	<b>P-Wert</b> (multivariat, binär logistische Regression, vorwärts gerichtet)	<b>RR</b>	<b>Konfidenzintervall</b>
<b>Nodalstatus</b> (N1/NX vs. N0)	<0,001	1,8	1,3 – 2,56
<b>Histologie</b> (LCIS vs. ohne)	0,001	2,7	1,5 – 4,7
(DCIS vs. ohne)	0,001	1,7	1,26 – 2,42
<b>Tumorgroße</b> (≥ pT2 vs. pT1)	0,006	1,6	1,14 – 2,22
<b>Menopausenstatus</b> (post- vs. prämenopausal)	0,024	1,5	1,06 – 2,24

#### 4.7.4 Demographie des Patientinnenkollektivs in Abhängigkeit von der adjuvanten Therapie

Die Entscheidung zur adjuvanten Therapie wird in Abhängigkeit von tumorbiologischen Faktoren der Patientinnen gestellt.

##### Demographie des Patientinnenkollektivs in Abhängigkeit der adjuvanten Radiotherapie

Hochsignifikante Unterschiede zwischen bestrahlten - und nicht bestrahlten Frauen erwiesen sich im Chi-Quadrat-Test bei folgenden tumorbiologischen Faktoren: Nodalstatus, Metastasen bei Erstdiagnose und Hormonrezeptorstatus. Signifikante Unterschiede zeigten: Tumorstadium und Grading.

*Tabelle 40: Demographie des Patientinnenkollektivs in Abhängigkeit der adjuvanten Radiotherapie*

<b>Tumorbiologischer Einflussfaktor</b>	<b>Adjuvante Radiotherapie</b> 94,9 % (825)	<b>Keine adjuvante Radiotherapie</b> 5,1 % (44)	<b>P-Wert</b> (Chi-Quadrat-Test)
<b>Alter</b>			1,000
≤ 40	94,9 % (75)	5,1 % (4)	
> 40	94,9 % (750)	5,1 % (40)	
<b>Menopausenstatus</b>			0,268
Prämenopause	96,3 % (232)	3,7 % (9)	
Postmenopause	94,4 % (693)	5,6 % (35)	
<b>Tumorstadium</b>			<b>0,001</b>
pT1	96,8 % (542)	3,2 % (18)	
≥ pT2	91,6 % (283)	8,4 % (26)	
<b>Nodalstatus</b>			<b>&lt; 0,001</b>
N0	97,6 % (578)	2,4 % (14)	
N1/NX	89,2 % (247)	10,8 % (30)	
<b>Metastasen bei Erstdiagnose</b>			<b>&lt;0,001</b>
M0	95,9 % (814)	4,1 % (35)	
M1	55,0 % (11)	45,0 % (9)	
<b>Fokalität</b>			0,677
solitär	95,0 % (764)	5,0 % (40)	
multifokal	93,8 % (61)	6,2 % (4)	
<b>Grading</b>			<b>0,003</b>
G1/G2	96,3 % (603)	3,7 % (23)	
G3	91,4 % (222)	8,6 % (21)	

<b>Tumorbiologischer Einflussfaktor</b>	<b>Adjuvante Radiotherapie</b> 94,9 % (825)	<b>Keine adjuvante Radiotherapie</b> 5,1 % (44)	<b>P-Wert</b> (Chi-Quadrat-Test)
<b>Histologie</b>			0,186
invasiv lobulär	91,2 % (52)	8,8 % (5)	
andere	95,2 % (773)	4,8 % (39)	
<b>LCIS</b>			0,238
ja	98,2 % (56)	1,8 % (1)	
nein	94,7 % (769)	5,3 % (43)	
<b>DCIS</b>			0,452
ja	95,5 % (423)	4,5 % (20)	
nein	94,4 % (402)	5,6 % (24)	
<b>Lymphangiosis Carcinomatosa</b>			0,248
ja	91,3 % (42)	8,7 % (4)	
nein	95,1 % (783)	4,9 % (40)	
<b>Hormonrezeptorstatus</b>			<b>&lt;0,001</b>
positiv/unbekannt	96,1 % (696)	3,9 % (28)	
negativ	89,0 % (129)	11,0 % (16)	
<b>HER-2/neu Status</b>			0,771
Überexpression	94,6 % (123)	5,4 % (7)	
keine	95,2 % (696)	4,8 % (35)	
<b>Resektionsstatus</b>			0,448
R0	95,3 % (623)	4,7 % (31)	
R1/RX	94,0 % (202)	6,0 % (13)	



## Demographie des Patientinnenkollektivs in Abhängigkeit der adjuvanten Chemotherapie

Folgenden tumorbiologischen Faktoren unterschieden sich bei adjuvant Chemotherapierten im Gegensatz zu Nicht-adjuvant-Chemotherapierten im Chi-Quadrat-Test hochsignifikant: junges Alter, Prämenopause, hohes Tumorstadium, positiver Nodalstatus und G3-Tumore. Signifikant waren: kein Nachweis von LCIS, Lymphangiosis, negativer Hormonrezeptorstatus und Überexpression von Her-2/neu.

*Tabelle 41: Demographie des Patientinnenkollektivs in Abhängigkeit der adjuvanten Chemotherapie*

<b>Tumorbiologischer Einflussfaktor</b>	<b>Adjuvante Chemotherapie</b> 49,1 % (427)	<b>Keine adjuvante Chemotherapie</b> 50,9 % (442)	<b>P-Wert</b> (Chi-Quadrat-Test)
<b>Alter</b>			<b>&lt;0,001</b>
≤ 40	86,1 % (68)	13,9 % (11)	
> 40	45,4 % (359)	54,6 % (431)	
<b>Menopausenstatus</b>			<b>&lt;0,001</b>
Prämenopause	73,9 % (178)	26,1 % (63)	
Postmenopause	39,6 % (249)	60,4 % (379)	
<b>Tumorstadium</b>			<b>&lt;0,001</b>
pT1	40,4 % (226)	59,6 % (334)	
≥ pT2	65,0 % (201)	35,0 % (108)	
<b>Nodalstatus</b>			<b>&lt;0,001</b>
N0	37,8 % (224)	62,2 % (368)	
N1/NX	73,3 % (203)	26,7 % (74)	
<b>Metastasen bei Erstdiagnose</b>			0,083
M0	49,6 % (421)	50,4 % (428)	
M1	30,0 % (6)	70,0 % (14)	
<b>Fokalität</b>			0,118
solitär	48,4 % (389)	51,6 % (415)	
multifokal	58,5 % (38)	41,5 % (27)	
<b>Grading</b>			<b>&lt;0,001</b>
G1/G2	39,6 % (248)	60,4 % (378)	
G3	73,7 % (179)	26,3 % (64)	

<b>Tumorbiologischer Einflussfaktor</b>	<b>Adjuvante Chemotherapie</b> 49,1 % (427)	<b>Keine adjuvante Chemotherapie</b> 50,9 % (442)	<b>P-Wert</b> (Chi-Quadrat-Test)
<b>Histologie</b>			0,055
invasiv lobulär	36,8 % (21)	63,2 % (36)	
andere	50,0 % (406)	50 % (406)	
<b>LCIS</b>			<b>0,028</b>
ja	35,1 % (20)	64,9 % (37)	
nein	50,1 % (407)	49,9 % (405)	
<b>DCIS</b>			0,094
ja	51,9 % (230)	48,1 % (213)	
nein	46,2 % (197)	53,8 % (229)	
<b>Lymphangiosis Carcinomatosa</b>			<b>0,002</b>
ja	71,7 % (33)	28,3 % (13)	
nein	47,9 % (394)	52,1 % (429)	
<b>Hormonrezeptorstatus</b>			<b>0,001</b>
positiv/unbekannt	42,1 % (305)	57,9 % (419)	
negativ	84,1 % (122)	15,9 % (23)	
<b>HER-2/neu Status</b>			<b>0,001</b>
Überexpression	87,7 % (114)	12,3 % (16)	
keine	42,4 % (310)	57,6 % (421)	
<b>Resektionsstatus</b>			0,4
R0	48,3 % (316)	51,7 % (338)	
R1/RX	51,6 % (111)	48,4 % (104)	

### ***Demographie des Patientinnenkollektivs in Abhängigkeit der adjuvanten Hormontherapie***

Folgenden tumorbiologischen Faktoren unterschieden sich bei adjuvant Hormontherapierten im Gegensatz zu Nicht-adjuvant-Hormontherapierten im Chi-Quadrat-Test hochsignifikant: G1-/G2-Tumore, positiver Hormonrezeptorstatus, keine Her2/Neu – Überexpression. Signifikante Charakteristika waren: Alter über 40 Jahre, Postmenopause, niedriges Tumorstadium und keine Lymphangiosis.

*Tabelle 42: Demographie des Patientinnenkollektivs in Abhängigkeit der adjuvanten Hormontherapie*

<b>Tumorbiologischer Einflussfaktor</b>	<b>Adjuvante Hormontherapie</b> 79,7 % (693)	<b>Keine adjuvante Hormontherapie</b> 20,3 % (176)	<b>P-Wert</b> (Chi-Quadrat-Test)
<b>Alter</b>			<b>0,001</b>
≤ 40	65,8 % (52)	34,2 % (27)	
> 40	81,1 % (641)	18,9 % (149)	
<b>Menopausenstatus</b>			<b>0,001</b>
Prämenopause	72,6 % (175)	27,4 % (66)	
Postmenopause	82,5 % (518)	17,5 % (110)	
<b>Tumorstadium</b>			<b>0,001</b>
pT1	83,2 % (466)	16,8 % (94)	
≥ pT2	73,5 % (227)	26,5 % (82)	
<b>Nodalstatus</b>			0,269
N0	78,7 % (466)	21,3 % (126)	
N1/NX	81,9 % (227)	18,1 % (50)	
<b>Metastasen bei Erstdiagnose</b>			0,977
M0	79,7 % (677)	20,3 % (172)	
M1	80,0 % (16)	20,0 % (4)	
<b>Fokalität</b>			0,958
solitär	79,7 % (641)	20,3 % (163)	
multifokal	80,0 % (52)	20,0 % (13)	
<b>Grading</b>			<b>&lt;0,001</b>
G1/G2	89,5 % (560)	10,5 % (66)	
G3	54,7 % (133)	45,3 % (110)	

<b>Tumorbiologischer Einflussfaktor</b>	<b>Adjuvante Hormontherapie</b> 79,7 % (693)	<b>Keine adjuvante Hormontherapie</b> 20,3 % (176)	<b>P-Wert</b> (Chi-Quadrat-Test)
<b>Histologie</b>			0,121
invasiv lobulär	87,7 % (50)	12,3 % (7)	
andere	79,2 % (643)	20,8 % (169)	
<b>LCIS</b>			0,121
ja	87,7 % (50)	12,3 % (7)	
nein	79,2 % (643)	20,8 % (169)	
<b>DCIS</b>			0,101
ja	81,9 % (363)	18,1 % (80)	
nein	77,5 % (330)	22,5 % (96)	
<b>Lymphangiosis Carcinomatosa</b>			<b>0,032</b>
ja	67,4 % (31)	32,6 % (15)	
nein	80,4 % (662)	19,6 % (161)	
<b>Hormonrezeptorstatus</b>			<b>&lt;0,001</b>
positiv/unbekannt	94,6 % (685)	5,4 % (39)	
negativ	5,5 % (8)	94,5 % (137)	
<b>HER-2/neu Status</b>			<b>&lt;0,001</b>
Überexpression	60,8 % (79)	39,2 % (51)	
keine	83,3 % (609)	16,7 % (122)	
<b>Resektionsstatus</b>			0,374
R0	79,1 % (517)	20,9 % (137)	
R1/RX	81,9 % (176)	18,1 % (39)	

## **5 Diskussion**

Eine lange Zeit war der Therapiestandard des Mammakarzinoms die Mastektomie, bis sich ab den 70er Jahren die Brusterhaltende Therapie langsam durchsetzte. Studien zeigten die Gleichwertigkeit des neuen Verfahrens in Kombination mit anschließender Bestrahlung hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens. Auf diese Weise konnte den Frauen die weibliche Identität bewahrt werden.

Die Entwicklung eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom operativ erzielten Resektionsrand und in Abhängigkeit von anderen Prognosefaktoren soll an dieser Stelle anhand aktueller Studienergebnisse und anhand der Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert werden. Als Zweites sollen tumorbiologische Eigenschaften, die möglicherweise eine R0-Resektion erschweren, erörtert werden.

### **5.1 Prognosefaktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidivs**

Als univariat hochsignifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidivs stellten sich G3-Tumore, ein negativer Hormonrezeptorstatus, eine fehlende adjuvante Bestrahlungs- und Hormontherapie und die Entwicklung von Metastasen im Verlauf heraus. Letzteres kann als Surrogatmarker einer aggressiven Tumorbiologie gewertet werden. Signifikante Faktoren waren zudem das Diagnosealter unter 40 Jahren, die Tumorgöße ab pT2, der Lymphknotenbefall, eine Überexpression im Her2/neu Status und eine durchgeführte Chemotherapie. Auch die höhere Lokalrezidivrate bei Frauen nach Chemotherapie kann vermutlich als Surrogat der aggressiveren Tumorbiologie gewertet werden, aus der sich die Indikation zur Chemotherapie erst ergibt.

#### **Alter zum Diagnosezeitpunkt**

In der vorliegenden Arbeit zeigten Patientinnen unter dem 40. Lebensjahr in der univariaten ein signifikant höheres Risiko ein Lokalrezidiv zu erleiden ( $p=0,038$ ). Die 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheitsrate lag bei 89,7 % im Gegensatz zu  $\geq 40$ jährigen mit 92,5 %. In der multivariaten Analyse konnte kein Einfluss des Alters auf das Rezidivrisiko ermittelt werden.

Das signifikante Ergebnis nach unserem Log-Rank-Test wird in der aktuellen Literatur bestätigt (38,45,48,79).

Studien wiesen bei jungen Patientinnen aggressivere Tumore nach, die vermehrt mit einer ausgedehnten Tumorgroße, ausgeprägten in-situ-Anteilen und einem negativem Hormonrezeptor assoziiert waren (58,77,98,100).

Einige Autoren setzen die Altersgrenze bei 35 Jahren (21,97), andere bei 45 Jahren (35) und wieder andere sogar bei 55 Jahren (41).

Das in unserem Kollektiv der Einfluss jungen Alters eher gering ist und sich in der multivariaten Analyse nicht erhält, könnte an einer aggressiveren Therapiestrategie liegen: Die jungen Frauen wurden deutlich häufiger adjuvant chemotherapiert und erhielten häufiger und dann höher dosierte Boostbestrahlungen (Daten hier nicht ausgewertet).

### **Menopausenstatus**

Obwohl der Menopausenstatus mit dem Patientenalter korreliert, zeigte unsere Studie hier keine Signifikanz bezüglich des Lokalrezidivs.

Auch in der Literatur ist der Menopausenstatus nicht eindeutig als Risikofaktor identifiziert. Wird sie als Risikofaktor nach der univariaten Analyse erwähnt, so scheidet sie meist in der multivariaten Analyse wieder aus (37,38). In der Arbeit von Freedman et al. treten bei unter 55 Jährigen vermehrt Rezidive auf (41). Touboul et al. und andere Arbeitsgruppen führen die Prämenopause als Risikofaktor für ein Lokalrezidiv auf (68,77,90).

### **Tumorgroße**

Patientinnen ab dem Tumorstadium  $\geq$ pT2 entwickelten signifikant häufiger ein Lokalrezidiv ( $p=0,001$ ), auch wenn in der multivariaten Analyse keine erhöhte Rezidivrate eruiert wurde. Die 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheitsrate betrug 85,4 % im Vergleich zu pT1-Tumoren mit einer Rate von 96,9 %.

Auch andere Studien sehen univariat Signifikanzen, nicht alle dieser Studien führten aber eine multivariate Untersuchung durch (35,39,45,65,78).

## **Nodalstatus**

Ein Lymphknotenbefall war im Log-Rank-Test zunächst signifikant mit der Lokalrezidivrate assoziiert ( $p=0,025$ ). Es ergab sich eine 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheitsrate von 85,6 % im Unterschied zum negativen Nodalstatus mit 95,8 %. Im Cox-Regressionsmodell war der Faktor nicht mehr signifikant.

Diverse Publikation berichten über die gleiche signifikante Beobachtung (39,45).

Die Erklärung dafür ist, dass durch die adjuvante Bestrahlung der betroffenen Lymphgebiete das lokale Geschehen der lymphknotenpositiven Patientinnen besser kontrollierbar wird. Studien zeigen eine Senkung der Rezidivereignisse und auch von Fernmetastasen nach einer Bestrahlungstherapie nach Mastektomie (71).

## **Metastasen bei Erstdiagnose**

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Metastasen bei Erstdiagnose und der Entwicklung eines Lokalrezidivs konnte nicht gezeigt werden.

Bei Frauen mit Metastasen bereits bei der Diagnose des Mammakarzinoms steht das Lokalrezidiv nicht mehr im Vordergrund, da die Prognose, bedingt durch die Metastasen, ohnehin schon schlecht ist. Einige versterben, bevor sie überhaupt ein Rezidiv entwickeln können. In unserer Studie verstarben sieben der 20 Patientinnen mit Metastasen bei Erstdiagnose.

## **Metastasen im Verlauf**

Nach dem Log-Rank-Test besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Fernmetastasen und eines Lokalrezidivs. Es ergab sich eine 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheitsrate von 70,3 % bei Patientinnen mit Metastasen im Vergleich zu 94,8 % bei metastasenfreien Patientinnen. Im Cox-Regressionsmodell war der Faktor nicht mehr signifikant.

Die Assoziation von Lokalrezidiven und der Entwicklung der Fernmetastasen erklärt sich aus der Aggressivität eines Tumors. Patientinnen mit Rezidiven haben tumorbiologische Faktoren, die sowohl ein Lokalrezidiv, als auch Fernmetastasen, als eine Form des Rezidivs, fördern (3,20,49,95).

### **Fokalität**

Die Untersuchungen zur Fokalität belegten keine signifikante Diskrepanz.

In den Leitlinien ist die Multifokalität als Kontraindikation für eine brusterhaltende Operation aufgeführt (43). Dementsprechend kann in dieser retrospektiven Analyse davon ausgegangen werden, dass die hier dennoch brusterhaltend operierten Fälle eine günstige Selektion und Zufallsbefunde bei der histologischen Aufarbeitung darstellen.

Entsprechend wird in Studien die Multifokalität teilweise mit einer erhöhten Lokalrezidivrate assoziiert (40,68,90), die sich bei dieser Arbeit nicht bestätigte.

### **Grading**

Das Grading stand im hochsignifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung eines Lokalrezidivs ( $p < 0,001$  bei G3-Tumoren gegenüber G1/G2 – Tumoren). Patientinnen mit einem G1-Tumor entwickelten in unserer Studie gar kein Lokalrezidiv. Daraus ergab sich für G1-/G2 - Tumore eine 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheitsrate von 95,8% und für G3-Tumoren von 84,5%. Die Signifikanz als Prognosefaktor zeigte sich auch in der multivariaten Cox-Regression. G3-Tumore haben hiernach ein dreifach höheres Lokalrezidivrisiko.

In der Literatur wird das Grading als Risikofaktor für ein Lokalrezidiv mehrfach belegt (59,78).



## **Histologie**

Lobuläre Karzinome verglichen mit anderen histologischen Subtypen zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich einer Lokalrezidiventwicklung.

Auch der Nachweis von LCIS oder DCIS erbrachte, im Vergleich zu Tumoren ohne den Nachweis der genannten Faktoren, keine signifikante Ungleichheit im Hinblick auf die Lokalrezidivrate.

Diesbezüglich werden, gegensätzlich zu unseren Ergebnissen, andere Experten-Meinungen vertreten.

Lobuläre Karzinome gehen, der Literatur zur Folge, vermehrt mit einem Lokalrezidiv einher (16,37). Die Erklärung ist ein diffuseres Wachstum der invasiven Karzinome ggf. verknüpft mit einer reduzierten Strahlensensitivität.

Bei zusätzlichem Nachweis einer ausgedehnten DCIS-Komponente bei einem invasiven Mammakarzinom spricht man von einer extensiv intraductalen Komponente (EIC). Diese gehen häufig mit einer Multifokalität einher. Einige Autoren schildern die Assoziation mit in situ – Anteilen mit einem vermehrten Rezidivrisiko (10,59,86,97), andere wiederum nicht (40).

Die Diskrepanz unserer Ergebnisse zur Expertenmeinung könnte daran liegen, dass Patientinnen mit in situ-Anteilen aufgrund ihrer Multifokalität vermutlich mastektomiert wurden. Multifokale Tumore sind eine relative Kontraindikation für eine brusterhaltende Therapie (s.o.).

## **Lymphangiosis Carcinomatosa**

In unseren Untersuchungen konnten wir bei einer peritumoralen Lymphgefäßinvasion keine signifikante Relevanz bezüglich eines Rezidivs nachweisen.

Dieses Ergebnis steht jedoch nicht im Einklang mit dem aktuellen Stand der Literatur. Verschiedene Autoren beschreiben ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko bei Nachweis von Lymphangiosis Carcinomatosa (9,65,68,97).

## **Hormonrezeptorstatus**

Ein negativer Hormonrezeptorstatus ging zwar nicht im Cox-Regressionsmodell, aber im Log-Rank-Test hochsignifikant mit einer erhöhten Lokalrezidiventwicklung einher ( $p < 0,001$ ). Es resultierte eine 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheitsrate von 83,4 % im Gegensatz zu Tumoren mit positivem/unbekanntem Rezeptorstatus mit 94,5%.

Andere Autoren kamen zu gleichen Erkenntnis (39,53,70,99). Es ist darauf hinzuweisen, dass bei einem positiven Steroidrezeptorstatus verbesserte Therapieoptionen mit einer antihormonellen Behandlung bestehen.

## **Her2/neu Status**

Tumoren mit einer Überexpression im Her2/neu Gen waren zumindest in der univariaten Analyse durch eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit gekennzeichnet ( $p = 0,005$ ). Beobachtet wurde eine 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheitsrate von 83,3%; bei Patientinnen ohne eine Überexpression lag die 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheitsrate bei 94,5%.

Das Resultat wird durch andere Forschungsergebnisse bekräftigt (14,70,81).

## **Primärtherapie**

Bei einer neoadjuvanten Therapie zeigte sich in unserem Kollektiv eine erhöhte Lokalrezidivrate. Die 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheitsrate lag bei neoadjuvanter Therapie bei 86,7%. Im Vergleich dazu lag sie bei sofortiger OP ohne neoadjuvante Therapie bei 93,5%. Das Signifikanzniveau liegt im Log-Rank-Test bei  $p = 0,003$  und in der Cox-Regression bei  $p = 0,022$ . Das relative Risiko für Patientinnen mit einer neoadjuvanten Therapie beträgt das 2,6-fache gegenüber Frauen mit brusterhaltender Operation ohne vorausgegangene Therapie.

Eine neoadjuvante Therapie wird bei inoperablen Tumoren zur Karzinomverkleinerung durchgeführt. Diese Tumore haben anfangs, vor Therapiebeginn, ein höheres klinisches T-Stadium und würden ohne das Down-Staging gar nicht brusterhaltend operiert, sondern mastektomiert werden (6,34). Somit handelt es sich um Tumore, die durch ihre ursprüngliche Größe für ein Rezidiv prädisponiert sind. Entscheidend ist hier also nicht unbedingt die

Tatsache, ob eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wird oder nicht, sondern die biologische Eigenschaft des Tumors.

### **Adjuvante Bestrahlung**

Patientinnen ohne eine adjuvante Strahlentherapie hatten sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse ein hochsignifikantes Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs ( $p < 0,001$ ). Dies spiegelt sich auch in der 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheitsrate deutlich wieder. Sie lag bei lediglich 58 % im Gegensatz zu bestrahlten Patientinnen mit 94,5%. Das Risiko der Nicht-Bestrahlten ist gegenüber der Bestrahlten um das 19,1-fache erhöht. Somit ist die adjuvante Radiotherapie der stärkste Prognosefaktor.

Die fehlende Strahlentherapie gilt auch in der Literatur nahezu einheitlich als Risikofaktor für ein Lokalrezidiv (28,33,36,96,98).

Nur in wenigen Ausnahmefällen, wie durch eine Ablehnung durch die Patientinnen, entfiel die Radiatio. Sonst wurden alle unsere Patientinnen standardmäßig als Bestandteil der brusterhaltenden Operation adjuvant bestrahlt. Dennoch sind gewisse pathomorphologische Tumoreigenschaften zu verzeichnen, die radiotherapierte Patientinnen häufiger aufweisen als die Frauen ohne Radiotherapie. Dazu gehörten nach dem Chi-Quadrat-Test: ein niedriges Tumorstadium und Grading, ein negativer Nodal-/und Metastasenstatus und ein positiver Hormonrezeptorstatus. Ein Hauptgrund für diese Verschiebung zu günstigeren Faktoren dürfte in dem Verzicht auf lokoregionäre Bestrahlung in der Gruppe der primär metastasierten Frauen zu suchen sein. Da gerade diese aber biologisch aggressivere Tumoren haben, könnte sich der Effekt auf die Lokalrezidivrate im Vergleich zu prospektiven Studien, die typischerweise eine ca. 3-4 fache Lokalrezidivrate ohne Radiotherapie zeigen, verstärken.

### **Adjuvante Chemotherapie**

In dieser Arbeit korrelierte eine adjuvante (incl. neoadjuvanter) Chemotherapie (vor einer Strahlenbehandlung) mit einer erhöhten Lokalrezidivrate. Die 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheitsrate lag bei zunächst adjuvant Chemotherapierten bei 89,3 % gegenüber 95,4 % bei den übrigen Patientinnen. Diese univariat ermittelte Signifikanz ( $p = 0,021$ ), wurde multivariat ebenfalls bestätigt ( $p = 0,028$ ). Das Risiko für ein Lokalrezidiv ist bei

durchgeführter adjuvanter Chemotherapie um das 3,1-fache gegenüber den übrigen Patientinnen mit anderen adjuvanten Therapieoptionen gesteigert.

Hier soll darauf hingewiesen werden, dass nicht die Durchführung der adjuvanten Chemotherapie an sich der Risikofaktor für ein Lokalrezidiv sein könnte. Vielmehr handelt es sich um Patientinnen mit ungünstigen tumorbiologischen Eigenschaften, aufgrund derer die Indikation zur Chemotherapie gestellt wird. Die Therapieempfehlung richtet sich nach den Empfehlungen der St. Gallen-Konsensus-Konferenz von 2005 und 2007 (47): Demnach sollen besonders Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall, negativem Hormonrezeptorstatus, HER-2/neu-Überexpression, prämenopausalem Status und in jungem Alter adjuvant chemotherapiert werden. Genau die gleichen Faktoren werden in unseren Ergebnissen zu einer adjuvanten Therapieindikation widergespiegelt.

Des Weiteren verzögert die unmittelbar nach der Operation beginnende adjuvante Chemotherapie aber auch die Durchführung der Strahlenbehandlung. Die späte Radiatio begünstigt potentiell wiederum das Auftreten eines Rezidivs.

### **Adjuvante Hormontherapie**

Im Log-Rank-Test erschien die adjuvante Hormontherapie hochsignifikant. Die 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheitsrate lag bei 95,4 %, verglichen mit 81,8% bei den Nicht-Hormontherapierten. Multivariat wurde diese Signifikanz allerdings nicht bestätigt.

Diverse Studienergebnisse stellen den rezidivsenkenden Effekt durch eine adjuvante Hormontherapie dar (19,29,50).

Die postoperative endokrine Behandlung richtet sich nach dem Hormonrezeptorstatus. Ist dieser positiv, wird eine Therapie empfohlen. Diese Tatsache zeigte sich ebenfalls in unserer Statistik hinsichtlich der tumorbiologischen Faktoren zur endokrinen Therapieindikation. Zu den signifikanten Variablen gehörten neben dem positiven Rezeptorstatus u.a. auch das Alter über 40, die Postmenopause, keine Lymphangiosis, keine Her-2/neu-Überexpression und pT1-und G1/G2-Tumore.

## **Endgültiger Resektionsstatus**

Der Vergleich einer R1/RX-Resektion mit einer R0-Resektion zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Lokalrezidivrate. In der multivariaten Analyse war der Resektionsstatus mit einem p-Wert von  $p=0,617$  weit vom Signifikanzniveau der anderen Einflussfaktoren entfernt.

Dennoch gibt der Vergleich der Überlebensfunktionen bei „Unterscheidung des R0-Status nach Primär- und Sekundäroperation“ (vergl. Tab. 17) wichtige Hinweise: 62 Patientinnen wurden erst nach einer Zweitoperation als R0 eingestuft. Keiner von ihnen entwickelte ein Lokalrezidiv. Immerhin entwickelten unter den 215 endgültig RX/R1-operierten Frauen 10 Patientinnen ein Lokalrezidiv. Ein gewisser Einfluss eines karzinombefallenen Resektionsrandes auf die Lokalrezidivrate ist somit nicht komplett auszuschließen.

Der endgültige Resektionsstatus als potenzieller Risikofaktor für eine Lokalrezidivrate wird in unterschiedlichen Forschungsgruppen kontrovers diskutiert. Feine Unterschiede der Studien sind auf die Fallzahl, die Nachbeobachtungszeit, der Strahlendosisanpassung in der adjuvanten Therapie und auf die Definition eines angemessenen Sicherheitsabstandes zurückzuführen.

Patientinnen mit einem knappen oder tumorbefallenen Resektionsrand werden oft mit einer höheren Strahlendosis radiotherapiert (75,88). Dies könnte eine Erklärung für die ähnliche Rezidivquote der R1/RX-Resezierten wie die der R0-Resezierten sein. Beide Autoren postulieren somit die gleiche Lokalrezidivrate für tumorfreie und – befallene Resektionsränder. Durch eine adäquate adjuvante Radiatio haben Patientinnen trotz einem tumorbefallenen Resektionsrand eine gleichgute Prognose wie Patientinnen mit einem sauberen Resektionsrand. Sowohl Peterson et al., als auch Solin et al. setzen die Grenze der Resektionsränder bei 2 mm.

Die dazu entgegengesetzten Meinungsvertreter sind der Ansicht, dass bei einem R1-Status selbst eine Strahlenbehandlung kein Ausgleich für das erhöhte Lokalrezidivrisiko ist (23,69). Auch diese beiden Autoren setzen die Grenze für den Resektionsrand bei 2mm.

Wieder andere Wissenschaftler finden einen Kompromiss zwischen den zwei o.g. Meinungsstandpunkten: Bei R1-Resektion bestehe vermehrt die Gefahr eines Lokalrezidivs. Bei einem knappen Resektionsrand jedoch sei die Prognose vergleichbar mit der eines

tumorfreien Resektionsrandes. Dabei ist „knapp“ durch Obedian et al. unter 2mm definiert (72), durch Park et al. unter 1mm (73) und durch Barthelmes et al. unter 1 cm (5).

Borger et al. sind sich über den Einfluss des Resektionsstatus auf die Lokalrezidivwahrscheinlichkeit unsicher und legen sich viel mehr auf andere Risikofaktoren fest (9).

## **5.2 Risikofaktoren für eine inkomplette Tumorresektion (R1/RX-Resektion)**

Signifikante Risikofaktoren für eine R1/RX-Resektion waren nach uni-/und multivariater Analyse ein Tumorstadium  $\geq pT2$ , eine Lymphknotenbeteiligung, die Postmenopause und der Nachweis von DCIS und LCIS.

### **Alter zum Diagnosezeitpunkt**

In unserer Studie waren das Patientenalter und der erreichbare Resektionsstatus unabhängig voneinander.

In anderen Studien wird über eine erschwerte Tumorresektion im Gesunden bei Patientinnen im jungen Alter berichtet (5,63,100). Eine Erklärungsmöglichkeit sind die häufig mit dem jungen Alter verbundenen ungünstigen tumorpathologischen Faktoren, die ein aggressives Karzinom ausmachen. Möglicherweise werden junge Frauen auch zurückhaltender operiert, um ästhetisch schönere Ergebnisse zu erzielen (76).

### **Menopausenstatus**

Postmenopausale Patientinnen hatten nach dem Chi-Quadrat-Test und nach der binären logistischen Regressionsanalyse (hier: p-Wert=0,024) ein signifikant höheres Risiko für eine Tumorexzision nicht sicher im Gesunden. Das Risiko ist um das 1,5-fache gegenüber prämenopausalen Frauen erhöht.

## **Tumorgröße**

Tumore im Stadium  $\geq$  pT2 waren in unseren Ergebnissen ein signifikanter Risikofaktor für eine inkomplette Tumorresektion. Dabei ergab sich in der binär logistischen Regression ein Signifikanzniveau von  $p=0,006$  und ein relatives Risiko von 1,6 gegenüber das pT1-Stadium.

Auch andere Autoren bestätigen dieses Ergebnis (12,62,63,73,75,76).

## **Nodalstatus**

Eine Lymphknotenbeteiligung zeigte sowohl univariat, als auch multivariat einen hochsignifikanten Einfluss auf eine schlechtere Kontrollierbarkeit für eine in sano Exstirpation ( $p<0,001$ ) und stellte sich somit als größter Prognosefaktor dar. Das Risiko war bei Lymphknotenbefall um das 1,8-fache erhöht.

Der positive Nodalstatus wird ebenfalls in diversen Studien als ein Einflussfaktor für eine inkomplette Tumorresektion angegeben (5,72,73,75,76).

Es ist darauf hinzuweisen, dass Patientinnen dieser Kategorie aufgrund ihres hohen Risikoprofils bezüglich Fernmetastasen vielleicht zurückhaltender operiert werden, um eine adjuvante Chemotherapie nicht zu verzögern.

Damit spielt der Resektionsrand möglicherweise, aufgrund der bereits befallenen Lymphknoten, in der Wahrnehmung des Operateurs nur noch eine untergeordnete Rolle. Dies bedeutet der Verzicht auf eine Nachresektion, woraus ein unreiner Resektionsrand resultiert.

## **Metastasen bei Erstdiagnose**

Im Chi-Quadrat-Test korrelierte der Nachweis von Metastasen mit einer Karzinomresektion nicht sicher im Gesunden ( $p=0,034$ ). Jedoch erbrachte die multivariate Analyse nicht das gleiche Resultat.

Bei initial metastasierten Tumoren steht der karzinombefallene Resektionsrand nicht im Mittelpunkt, da bei vorliegenden Metastasen das Lokalrezidiv an Bedeutung verliert. Aus diesem Grund ist zu vermuten, dass die Operateure bereits metastasierte Patientinnen

zurückhaltend operierten, mit dem Ziel, den Tumor schnell zu entfernen. Deshalb wurden auch alle metastasierten Patientinnen nur einzeitig operiert.

### **Multifokalität**

Die Resektionsrandbeschaffenheit war in unseren Ergebnissen unabhängig von der Fokalität des Tumors.

Unsere Beurteilung bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Fokalität und der Resektionsbeschaffenheit ist vermutlich zu ungenau bzw. nicht verwertbar, da die Fokalität laut Leitlinien eine Kontraindikation für eine brusterhaltende Therapie darstellt (s.o.). Wie einige Studien berichten, sollte man vielmehr von einer Korrelation zwischen den beiden Faktoren ausgehen (5,12,76).

### **Grading**

Das Grading korrelierte statistisch nicht mit dem Resektionsstatus.

Diesbezügliche Expertenmeinungen sind kontrovers. Einige Autoren berichten darüber, dass G3-Tumore vermehrt mit einer inkompletten Tumorentfernung einhergehen (5,63). Andere sind jedoch davon überzeugt, dass der Resektionsstatus unabhängig vom Differenzierungsgrad sei (12,24).

### **Histologie**

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem invasiv lobulär wachsenden Tumor und einer inkompletten Resektion.

Unser Resultat deckt sich mit anderen Studienergebnissen (5,12).

Bei Nachweis von DCIS - und LCIS – Anteilen wurde signifikant häufiger ein unsauberer Resektionsrand mit Residualzellen nachgewiesen (multivariat:  $p=0,001$ ). Bei einem Nachweis von LCIS lag das relative Risiko bei 2,7; bei DCIS betrug das relative Risiko 1,7.



Die gleiche Erkenntnis zeigen auch andere Studien (24,62,63,100).

### **Lymphangiosis Carcinomatosa**

In unseren Beobachtungen war die Lymphangiosis Carcinomatosa kein Risikofaktor für eine inkomplette Tumoresektion.

Einige Studien belegen die gleiche Erkenntnis (5,12,24,63)). Andere wiederum berichten über chirurgisch seltener erzielbare R0-Resultate bei einer Tumorinfiltration der Lymphgefäße (9).

### **Hormonrezeptorstatus**

Die Resektionsrandbeschaffenheit war in unserer Untersuchung unabhängig vom Hormonrezeptorstatus.

Auch andere Forschungsergebnisse liefern die gleichen Ergebnisse (12,24,63).

### **HER-2/neu Status**

Der Her-2/neu Status hatte keinen signifikanten Einfluss auf einen Resttumor.

Da es sich beim HER-2/neu Status um einen neueren Prognosefaktor des Mammakarzinoms handelt, ist er bisher in Studien im Zusammenhang mit einem unsauberen Resektionsrand nicht ausreichend erforscht und somit auch nicht als Risikofaktor aufgeführt.

## **5.3 Schlussfolgerung**

Zusammenfassend sind in unserer Studie entscheidende Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv nach brusterhaltender Therapie tumorbiologische Eigenschaften (v.a. das Grading) und eine fehlende adjuvante Bestrahlung. Aufgrund der geringen Fallzahl von Lokalrezidiven ist ein geringer Einfluss des Resektionsstatus nicht ganz auszuschließen. Auch wenn die Power in

unserer Studie niedrig war und die Nachbeobachtungszeit kurz, sollte weiterhin, gemäß den aktuellen Leitlinien, ein tumorfreier Resektionsrand angestrebt werden.

Maßgeblich für eine inkomplette Tumorentfernung waren in situ-Anteile und große Tumore.

Insgesamt lassen sich mit einer brusterhaltenden Therapie und anschließenden Strahlenbehandlung sehr gute Therapieergebnisse mit einer geringen Lokalrezidivquote erzielen.

Unsere Ergebnisse stimmen größtenteils mit anderen Studienergebnissen überein. Einige Diskrepanzen sind auf unsere kurze mittlere Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren und vier Monaten zurückzuführen. Dabei liegt die Ereigniszahl mit einer Lokalrezidivrate von 3,5 % (30 von 869 Patientinnen) leicht unter dem Prozentsatz anderer Arbeiten. Bei einem längeren Follow-up unsererseits ließen sich folglich höhere Ereigniszahlen vermuten. Bei einem ausreichend großem Patientinnenkollektiv wären präzisere Rückschlüsse bezüglich der einzelnen Risikofaktoren möglich. Außerdem ist auf uneinheitliche Definitionen hinzuweisen: der Übergang von einem knappen in einen freien Resektionsrand ist in den verschiedenen Studien jeweils unterschiedlich entweder bei 1 mm oder bei 2 mm angesetzt. Des Weiteren hatten wir in unserer Studie selbst Zuordnungsschwierigkeiten von Patientinnen, die nicht am knappsten Resektionsrand, sondern an falscher Stelle nachreseziert wurden (s.o.): war der Resektionsrand karzinomfrei, wurden sie von uns dennoch als R0 eingestuft. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bei diesen Frauen ein Resttumor am knappen, nicht nachresezierten Resektionsrand verblieb. Aufgrund der uneinheitlichen Einschlusskriterien in den verschiedenen Studien, kann es zu unbemerkten Verzerrungen hinsichtlich der interessierenden Variablen kommen.

Bei einer kontinuierlich hohen Rate des Mammakarzinoms in der Bevölkerung, wird die brusterhaltende Operation auch in Zukunft das entscheidende Therapieverfahren sein. Aus der Erkenntnis des Brustkrebses als systemische Krankheit, ist der Behandlungsansatz sowohl in der lokalen Tumorentfernung, als auch in der systemischen Therapie zu sehen. Um hier gute Therapieerfolge zu erzielen sollte auch in Zukunft der Wandel der Therapierichtlinien auf die neuen Forschungsergebnisse aus der Ausweitung des Spektrums im Bereich der tumorbiologischen Prognosefaktoren basieren.

## 6 Zusammenfassung

Mit der brusterhaltende Operation wird der Tumor vollständig reseziert und es werden meist kosmetisch gute Ergebnisse erzielt. Gleichzeitig erfordert die Therapie eine Kontrolle über das Lokalrezidivrisiko. Dabei stellt sich die Frage, inwiefern diese von vorliegenden tumorbiologischen Faktoren und vom operativen Resektionsstatus abhängt. Auch die Realisierbarkeit einer R0-Resektion in Abhängigkeit von tumorbiologischen Eigenschaften ist in diesem Zusammenhang zu klären.

Für diese retrospektive Studie wurden die Daten von 869 Patientinnen aus einem Kollektiv von 877 Patientinnen berücksichtigt, die in den Jahren 2000 – 2006 in der Frauenklinik Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München aufgrund eines primär invasiven Mammakarzinoms brusterhaltend operiert wurden. Dabei waren die Ausschlusskriterien eine auswärtige Voroperation, eine neoadjuvante Strahlenbehandlung, ein okkultes Mammakarzinom und eine unzureichende Datenlage.

Eine R1-/RX-Resektion lag vor, wenn der endgültige Abstand des Tumors zum Schnitttrand 1mm oder weniger betrug, bzw. wenn das Nachresektat tumorbefallen war.

Analysiert wurden tumorbiologische Eigenschaften und der Resektionsstatus als Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv univariat nach dem Log-Rank-Test und multivariat nach der Cox-Regression. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen tumorbiologischen Faktoren und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, univariat nach dem Chi-Quadrat-Test und multivariat nach der binär logistischen Regression, dargestellt.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug zwei Jahre und vier Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 83,7 %. Im Rahmen der Beobachtungszeit sind 61 Patientinnen (7 %) verstorben. Davon war bei 41 Patientinnen (4,7 %) der Brustkrebs die Todesursache. Im Follow-up entwickelten 30 Patientinnen (3,5%) ein Lokalrezidiv. Die 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheitsrate lag bei 92,2 %.

4,7 % der Frauen mit dem Resektionsstatus R1/RX (10 von 215) entwickelten ein Lokalrezidiv. Im Vergleich entwickelten 3,1 % der R0-Resezierten (20 von 654) ein Lokalrezidiv.

Die Untersuchung auf das Lokalrezidivrisiko in Abhängigkeit von tumorbiologischen Eigenschaften und vom Resektionsstatus zeigte nach dem univariaten Log-Rank-Test und

nach der multivariaten Cox-Regression ein sehr hohes Signifikanzniveau für die adjuvante Radiotherapie (Relatives Risiko=19,1;  $p<0,001$ ; Konfidenzintervall 7,88-46,14) und das Grading (Relatives Risiko=3;  $p=0,005$ ; Konfidenzintervall 1,39-6,3). Der Resektionsstatus hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Lokalrezidiv.

Die Erreichbarkeit einer R0-Resektion wurde sowohl univariat nach dem Chi-Quadrat-Test, als auch multivariat nach der binär logistischen Regression, von LCIS-Anteilen beeinflusst (Relatives Risiko 2,7;  $p=0,001$ ; Konfidenzintervall 1,5-4,7), von DCIS-Anteilen (Relatives Risiko 1,7;  $p=0,001$ ; Konfidenzintervall 1,26-2,42) und von der Tumorgröße (Relatives Risiko 1,6;  $p=0,006$ ; Konfidenzintervall 1,14-2,22).

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den aktuellen Literaturergebnissen. Entscheidende Einflussfaktoren für ein Lokalrezidiv sind eine fehlende adjuvante Strahlentherapie und das Grading. Ein gewisser Einfluss des Resektionsstatus ist nicht komplett auszuschließen. Deshalb sollte operativ ein möglichst tumorfreier Resektionsrand angestrebt werden. Die Erreichbarkeit einer R0-Resektion ist abhängig von in situ-Anteilen des Tumors und von der Tumorgröße.

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1: Alter bei Diagnose</i> .....	20
<i>Abbildung 2: Menopausenstatus</i> .....	21
<i>Abbildung 3: Nodalstatus</i> .....	23
<i>Abbildung 4: Metastasen bei Erstdiagnose</i> .....	23
<i>Abbildung 5: Tumorseite des Primärtumors</i> .....	24
<i>Abbildung 6: Fokalität</i> .....	24
<i>Abbildung 7: Grading</i> .....	25
<i>Abbildung 8: Histologie</i> .....	25
<i>Abbildung 9: Lymphangiosis Carcinomatosa</i> .....	26
<i>Abbildung 10: Hormonrezeptorstatus</i> .....	26
<i>Abbildung 11: Östrogenrezeptor</i> .....	27
<i>Abbildung 12: Progesteronrezeptor</i> .....	27
<i>Abbildung 13: HER-2/neu Status</i> .....	28
<i>Abbildung 14: Postoperative Radiatio</i> .....	29
<i>Abbildung 15: adjuvante Chemotherapie</i> .....	32
<i>Abbildung 16: adjuvante Hormontherapie</i> .....	29
<i>Abbildung 17: primärer Resektionsstatus</i> .....	30
<i>Abbildung 18: primären Resektionsrand</i> .....	30
<i>Abbildung 19: befallenen Schnittflächen</i> .....	31
<i>Abbildung 20: Knappster Resektionsrand</i> .....	32
<i>Abbildung 21: Ventraler Resektionsrand</i> .....	33
<i>Abbildung 22: Dorsaler Resektionsrand</i> .....	34
<i>Abbildung 23: Tumorbefall des primären Nachresektates</i> .....	35
<i>Abbildung 24: Resektionsstatus nach dem primären Nachresektat</i> .....	35
<i>Abbildung 25: Tumorbefall des sekundären Nachresektates</i> .....	36
<i>Abbildung 26: endgültiger Resektionsstatus</i> .....	36
<i>Abbildung 27: Überlebensrate aller Patientinnen</i> .....	38
<i>Abbildung 28: lokalrezidivfreies Überleben</i> .....	39
<i>Abbildung 29: Verteilung der Lokalrezidive auf die Jahre nach Primärtherapie</i> .....	40
<i>Abbildung 30: Einfluss des Resektionsstatus auf die Lokalrezidivrate</i> .....	42
<i>Abbildung 31: Unterscheidung des R0-Status nach Primär-und Sekundäroperation</i> .....	43
<i>Abbildung 32: Einfluss des Alters auf die Lokalrezidivrate</i> .....	44
<i>Abbildung 33: Einfluss des Menopausenstatus auf die Lokalrezidivrate</i> .....	45
<i>Abbildung 34: Einfluss der Tumorgröße auf das Lokalrezidiv</i> .....	46
<i>Abbildung 35: Einfluss des Nodalstatus auf das Lokalrezidiv</i> .....	47

<i>Abbildung 36: Einfluss von Metastasen auf das Lokalrezidiv.....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 37: Entwicklung von Fernmetastasen im Zusammenhang mit dem Lokalrezidiv .....</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 38: Einfluss der Fokalität auf das Lokalrezidiv.....</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 39: Einfluss des Grading auf das Lokalrezidiv.....</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 40: Einfluss der Histologie auf das Lokalrezidiv.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 41: Einfluss des LCIS auf das Lokalrezidiv .....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 42: Einfluss des DCIS auf das Lokalrezidiv .....</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 43: Einfluss des Lymphangiosis carcinomatosa auf das Lokalrezidiv .....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 44: Einfluss des Hormonrezeptorstatus auf das Lokalrezidiv .....</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 45: Einfluss des HER-2/neu Status auf das Lokalrezidiv.....</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 46: Einfluss der Primärtherapie auf das Lokalrezidiv .....</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 47: Einfluss der Strahlentherapie auf das Lokalrezidiv .....</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 48: Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das Lokalrezidiv .....</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 49: Einfluss der adjuvanten Hormontherapie auf das Lokalrezidiv .....</i>	<i>61</i>

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über die primären Befunde im Gesamtkollektiv .....	17
Tabelle 2: Lokalrezidivrate im Gesamtkollektiv .....	19
Tabelle 3: Altersverteilung .....	20
Tabelle 4: Alter bei Diagnose .....	20
Tabelle 5: Menopausenstatus .....	21
Tabelle 6: Tumorstadium .....	22
Tabelle 7: Nodalstatus .....	22
Tabelle 8: Primärtherapie .....	28
Tabelle 9: Knappster Resektionsrand .....	32
Tabelle 10: Ventraler Resektionsrand .....	33
Tabelle 11: Dorsaler Resektionsrand .....	34
Tabelle 12: Übersicht über die schrittweise erzielten Resektionsresultate .....	37
Tabelle 13: Krankheitsfreie Überlebenszeit .....	39
Tabelle 14: Verteilung der Lokalrezidive auf die Jahre nach Primärtherapie .....	40
Tabelle 15: Überlebensrate der Patientinnen mit Lokalrezidiv .....	41
Tabelle 16: Einfluss des Resektionsstatus auf die Lokalrezidivrate .....	42
Tabelle 17: Unterscheidung des R0-Status nach Primär-und Sekundäroperation .....	43
Tabelle 18: Einfluss des Alters auf die Lokalrezidivrate .....	45
Tabelle 19: Einfluss des Menopausenstatus auf die Lokalrezidivrate .....	45
Tabelle 20: Einfluss der Tumorgroße auf das Lokalrezidiv .....	46
Tabelle 21: Einfluss des Nodalstatus auf das Lokalrezidiv .....	47
Tabelle 22: Einfluss von Metastasen auf das Lokalrezidiv .....	48
Tabelle 23: Entwicklung von Fernmetastasen im Zusammenhang mit dem Lokalrezidiv .....	49
Tabelle 24: Einfluss der Fokalität auf das Lokalrezidiv .....	50
Tabelle 25: Einfluss des Grading auf das Lokalrezidiv .....	51
Tabelle 26: Einfluss der Histologie auf das Lokalrezidiv .....	52
Tabelle 27: Einfluss des LCIS auf das Lokalrezidiv .....	53
Tabelle 28: Einfluss des DCIS auf das Lokalrezidiv .....	54
Tabelle 29: Einfluss des Lymphangiosis carcinomatosa auf das Lokalrezidiv .....	55
Tabelle 30: Einfluss des Hormonrezeptorstatus auf das Lokalrezidiv .....	56
Tabelle 31: Einfluss des HER-2/neu Status auf das Lokalrezidiv .....	57
Tabelle 32: Einfluss der Primärtherapie auf das Lokalrezidiv .....	58
Tabelle 33: Einfluss der Strahlentherapie auf das Lokalrezidiv .....	59
<i>Tabelle 34: Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das Lokalrezidiv .....</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 35: Einfluss der adjuvanten Hormontherapie auf das Lokalrezidiv .....</i>	<i>61</i>

Tabelle 36: Signifikanz der Einflussfaktoren für ein Lokalrezidiv: univariat, Log-Rank-Test.....	62
Tabelle 37: Signifikanz der Einflussfaktoren für ein Lokalrezidiv: multivariat, Cox Regression, vorwärts gerichtet.....	63
Tabelle 38: Abhängigkeit des operativ erreichbaren Resektionsstatus von tumorbiologischen Komponenten: univariat, Chi-Quadrat-Test.....	64
Tabelle 39: Abhängigkeit des operativ erreichbaren Resektionsstatus von tumorbiologischen Komponenten: multivariat, binär logistische Regression, vorwärts gerichtet.....	65
Tabelle 40: Demographie des Patientinnenkollektivs in Abhängigkeit der adjuvanten Radiatio .....	66
Tabelle 41: Demographie des Patientinnenkollektivs in Abhängigkeit der adjuvanten Chemotherapie .....	68
Tabelle 42: Demographie des Patientinnenkollektivs in Abhängigkeit der adjuvanten Hormontherapie .....	70



## 9 Literaturverzeichnis

1. Abenhardt W, Bartens S, Waal JC de, Eiermann W, Haidinger R, Heinemann V *et al.* Nachsorge. Mammakarzinome, [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]. 12th ed. Tumorzentrum München 2009, pp. 181-183; Zuckschwerdt; 2009. 346 p. (Manual / Tumorzentrum München). ISBN: 9783886039623.
2. AG Krebsregister / Robert-Koch-Institut - Mai 2004. Krebs in Deutschland - 4. Aufl. 2004 [Internet]. Saarbrücken [updated 2004 Mar 17; cited 2010 Aug 16]; [105 p.].
3. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong JH *et al.* Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer (eng). *J Clin Oncol [Internet]* 2009;(15):2466–73. Available from: doi:10.1200/JCO.2008.19.8424.
4. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer (eng). *N Engl J Med [Internet]* 2000;(8):564–71. Available from: doi:10.1056/NEJM200002243420807.
5. Barthelmes L, Al AA, Crawford DJ. Effect of cavity margin shavings to ensure completeness of excision on local recurrence rates following breast conserving surgery (eng). *Eur J Surg Oncol* 2003;29(8):644–8.
6. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B *et al.* The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 (eng). *J Clin Oncol [Internet]* 2003;(22):4165–74. Available from: doi:10.1200/JCO.2003.12.005.
7. Beckjord E, Campas BE. Sexual quality of life in women with newly diagnosed breast cancer (eng). *J Psychosoc Oncol* 2007;25(2):19–36.
8. Bertz J, Kraywinkel K. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010 ; eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. Robert-Koch-Institut. Berlin: Robert-Koch-Inst.; 2010. 181 p. (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes). ISBN: 978-3-89606-208-6.
9. Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van DJ, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy (eng). *J Clin Oncol* 1994;12(4):653–60.
10. Boyages J, Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Gelman R, Kooy H *et al.* Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy (eng). *Radiother Oncol* 1990;19(1):29–41.
11. Brooks JP, Danforth DN, Albert P, Sciuto LC, Smith SL, Camphausen KA *et al.* Early ipsilateral breast tumor recurrences after breast conservation affect survival: an analysis of the National Cancer Institute randomized trial (eng). *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]* 2005;(3):785–9. Available from: doi:10.1016/j.ijrobp.2004.12.001.
12. Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA, Kuerer HM, Babiera GV, Singletary SE *et al.* Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery (eng). *Ann Surg Oncol [Internet]* 2007;(4):1458–71. Available from: doi:10.1245/s10434-006-9236-0.
13. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, De LM, Lauria R, Morabito A *et al.* c-erb B2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases (eng). *J Clin Oncol* 1996;14(10):2702–8.
14. Carr JA, Havstad S, Zarbo RJ, Divine G, Mackowiak P, Velanovich V. The association of HER-2/neu amplification with breast cancer recurrence (eng). *Arch Surg* 2000;135(12):1469–74.

15. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La VC, Hannaford PC, Skouby SO *et al.* Hormonal contraception and risk of cancer (ENG). *Hum Reprod Update [Internet]* 2010. Available from: doi:10.1093/humupd/dmq022.
16. Clarke DH, Martinez AA. Identification of patients who are at high risk for locoregional breast cancer recurrence after conservative surgery and radiotherapy: a review article for surgeons, pathologists, and radiation and medical oncologists (eng). *J Clin Oncol* 1992;10(3):474–83.
17. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women (eng). *JAMA* 1990;264(20):2648–53.
18. Consensus conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer (eng). *JAMA* 1985;254(24):3461–3.
19. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE *et al.* Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial (eng). *Lancet [Internet]* 2007;(9561):559–70. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(07)60200-1.
20. Cowen D, Jacquemier J, Houvenaeghel G, Viens P, Puig B, Bardou VJ *et al.* Local and distant recurrence after conservative management of "very low-risk" breast cancer are dependent events: a 10-year follow-up (eng). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(4):801–7.
21. de Bock G. H., van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van dVC. Isolated locoregional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies (eng). *Eur J Cancer [Internet]* 2006;(3):351–6. Available from: doi:10.1016/j.ejca.2005.10.006.
22. Dian D, Baumeister RGH, Belka C, Engel J, Heitland AS, Höb C *et al.* Behandlung des lokalen und regionären Tumorrezidivs. Mammakarzinome, [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]. 12th ed. Tumorzentrum München 2009, pp. 259-268: Zuckschwerdt; 2009. 346 p. (Manual / Tumorzentrum München). ISBN: 9783886039623.
23. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Heron DE, Schwartz GF, Mansfield CM. Influence of radiation dose on positive surgical margins in women undergoing breast conservation therapy (eng). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(3):680–6.
24. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N. A pathologic assessment of adequate margin status in breast-conserving therapy (eng). *Ann Surg Oncol [Internet]* 2006;(3):333–9. Available from: doi:10.1245/ASO.2006.03.098.
25. Dowsett M, Folkard E, Doody D, Haynes B. The biology of steroid hormones and endocrine treatment of breast cancer (eng). *Breast [Internet]* 2005;(6):452–7. Available from: doi:10.1016/j.breast.2005.08.019.
26. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? (eng). *J Cell Mol Med* 2005;9(1):208–21.
27. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease (eng). *N Engl J Med [Internet]* 1985;(3):146–51. Available from: doi:10.1056/NEJM198501173120303.
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (eng). *N Engl J Med [Internet]* 1995;(22):1444–55. Available from: doi:10.1056/NEJM199511303332202.
29. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials (eng). *Lancet [Internet]* 2005;(9472):1687–717. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0.

30. Eiermann W, Bauerfeind I, Hanusch A, Kahlert S, Kaiser C, Keim S *et al.* Primär systemische Therapie. Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. [Internet]. 12th ed. Tumorzentrum München 2009, pp. 143-152.
31. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up (eng). *Histopathology* 1991;19(5):403–10.
32. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications (eng). *Semin Diagn Pathol* 1994;11(3):193–8.
33. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer (eng). *N Engl J Med [Internet]* 1995;(22):1456–61. Available from: doi:10.1056/NEJM199511303332203.
34. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 (eng). *J Clin Oncol* 1997;15(7):2483–93.
35. Fodor J, Polgar C, Major T, Nemeth G. Locoregional failure 15 years after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation the significance of tumor size (eng). *Strahlenther Onkol [Internet]* 2003;(3):197–202. Available from: doi:10.1007/s00066-003-1010-7.
36. Fodor J, Polgar C, Nemeth G. [Evidence-based radiotherapy in the treatment of operable breast cancer: results in the 1990-ies] (hun). *Orv Hetil* 2000;141(28):1551–5.
37. Fodor J, Sulyok Z, Polgar C, Major T, Toth J, Nemeth G. [Breast-conserving treatment for early invasive lobular breast cancer: 15 years results] (hun). *Magy Seb* 2001;54(4):209–14.
38. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC *et al.* Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up (eng). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(4):719–25.
39. Fowble B, Gray R, Gilchrist K, Goodman RL, Taylor S, Tormey DC. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy (eng). *J Clin Oncol* 1988;6(7):1107–17.
40. Fredriksson I, Liljegren G, Palm-Sjovall M, Arnesson LG, Emdin SO, Fornander T *et al.* Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery (eng). *Br J Surg [Internet]* 2003;(9):1093–102. Available from: doi:10.1002/bjs.4206.
41. Freedman GM, Hanlon AL, Fowble BL, Anderson PR, Nicolaou N. Recursive partitioning identifies patients at high and low risk for ipsilateral tumor recurrence after breast-conserving surgery and radiation (eng). *J Clin Oncol* 2002;20(19):4015–21.
42. Frisch RE, Wyshak G, Albright NL, Albright TE, Schiff I, Jones KP *et al.* Lower prevalence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes (eng). *Br J Cancer* 1985;52(6):885–91.
43. Funke I, Anthuber C, Ataseven B, Bauerfeind I, Dian D, Drinovac VD *et al.* Operative Therapie des primären Mammakarzinoms und Rekonstruktionsverfahren. Mammakarzinome, [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]. 12th ed. Tumorzentrum München 2009, pp. 119-121; Zuckschwerdt; 2009. 346 p. (Manual / Tumorzentrum München). ISBN: 9783886039623.
44. Garfinkel L, Boffetta P, Stellman SD. Alcohol and breast cancer: a cohort study (eng). *Prev Med* 1988;17(6):686–93.

45. Garg AK, Strom EA, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Kuerer HM *et al.* T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy (eng). *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]* 2004;(1):138–45. Available from: doi:10.1016/j.ijrobp.2003.10.037.
46. Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K, Lange C. Brustkrebs. Robert-Koch-Institut. Berlin: Robert Koch-Inst.; 2005. 39 p. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; vol. 25). ISBN: 3-89606-157-7.
47. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005 (eng). *Ann Oncol [Internet]* 2005;(10):1569–83. Available from: doi:10.1093/annonc/mdi326.
48. Harrold EV, Turner BC, Matloff ET, Pathare P, Beinfield M, McKhann C *et al.* Local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a correlation with age and family history (eng). *Cancer J Sci Am* 1998;4(5):302–7.
49. Holzel D, Engel J, Schmidt M, Sauer H. [A model for primary and secondary metastasis in breast cancer and the clinical consequences] (ger). *Strahlenther Onkol* 2001;177(1):10–24.
50. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF *et al.* Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer (eng). *Lancet [Internet]* 2005;(9453):60–2. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(04)17666-6.
51. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors (eng). *Maturitas* 2001;38(1):103-13; discussion 113-6.
52. Husmann G. Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends ; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 7th ed. Robert-Koch-Institut. Saarbrücken: Robert Koch-Inst.; GEKID; 2010. 120 p. (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes). ISBN: 978-3-89606-207-9.
53. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients (eng). *Breast Cancer Res Treat* 1999;56(1):67–78.
54. Kahlert S, Anthuber C, Ataseven B, Eiermann W, Hamann M, Harbeck N *et al.* Adjuvante Systemtherapie. Mammakarzinome, [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]. 12th ed. Tumorzentrum München 2009, pp. 150; 158-163: Zuckschwerdt; 2009. 346 p. (Manual / Tumorzentrum München). ISBN: 9783886039623.
55. Kampert JB, Whittemore AS, Paffenbarger RS JR. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk (eng). *Am J Epidemiol* 1988;128(5):962–79.
56. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy (eng). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):735–42.
57. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch H, Beckmann MW, Berg D *et al.* Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 1. Aktualisierung 2008 [Internet]. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).
58. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, Jensen MB, Mouridsen HT, Blichert-Toft M *et al.* Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma (eng). *Cancer [Internet]* 2004;(4):688–93. Available from: doi:10.1002/cncr.20022.

59. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D *et al.* Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy (eng). *Cancer* 1990;65(8):1867–78.
60. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La VC. Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and an overview of trends from 1955 to 1994 (eng). *Eur J Cancer* 1999;35(10):1477–516.
61. Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer (eng). *JAMA* 1988;260(5):652–6.
62. Luu HH, Otis CN, Reed WP JR, Garb JL, Frank JL. The unsatisfactory margin in breast cancer surgery (eng). *Am J Surg* 1999;178(5):362–6.
63. Malik HZ, George WD, Mallon EA, Harnett AN, Macmillan RD, Purushotham AD. Margin assessment by cavity shaving after breast-conserving surgery: analysis and follow-up of 543 patients (eng). *Eur J Surg Oncol [Internet]* 1999;(5):464–9. Available from: doi:10.1053/ejso.1999.0680.
64. Mayr D, Sotlar K, Högel B, Permanetter W, Nährung J. Pathologie des Mammakarzinoms. Mammakarzinome, [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]. 12th ed. Tumorzentrum München 2009, pp. 64-65: Zuckschwerdt; 2009. 346 p. (Manual / Tumorzentrum München). ISBN: 9783886039623.
65. McCready DR, Chapman JA, Hanna WM, Kahn HJ, Murray D, Fish EB *et al.* Factors affecting distant disease-free survival for primary invasive breast cancer: use of a log-normal survival model (eng). *Ann Surg Oncol* 2000;7(6):416–26.
66. Mentzer SJ, Osteen RT, Wilson RE. Local recurrence and the deep resection margin in carcinoma of the breast (eng). *Surg Gynecol Obstet* 1986;163(6):513–7.
67. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S *et al.* A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 (eng). *Science* 1994;266(5182):66–71.
68. Neri A, Marrelli D, Rossi S, De SA, Mariani F, De MG *et al.* Breast cancer local recurrence: risk factors and prognostic relevance of early time to recurrence (eng). *World J Surg [Internet]* 2007;(1):36–45. Available from: doi:10.1007/s00268-006-0097-2.
69. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, Price LL, Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy (eng). *Cancer [Internet]* 2003;(1):30–9. Available from: doi:10.1002/cncr.10981.
70. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi RRF, Boon WL *et al.* Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy (eng). *J Clin Oncol [Internet]* 2008;(14):2373–8. Available from: doi:10.1200/JCO.2007.14.4287.
71. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies (eng). *J Clin Oncol [Internet]* 2006;(15):2268–75. Available from: doi:10.1200/JCO.2005.02.8738.
72. Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients (eng). *Cancer J Sci Am* 2000;6(1):28–33.
73. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R *et al.* Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence (eng). *J Clin Oncol* 2000;18(8):1668–75.
74. PATEY DH, DYSON WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed (eng). *Br J Cancer* 1948;2(1):7–13.

75. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, Solin LJ. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience (eng). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(5):1029–35.
76. Pleijhuis RG, Graafland M, de VJ, Bart J, de JJS, van DGM. Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions (eng). *Ann Surg Oncol [Internet]* 2009;(10):2717–30. Available from: doi:10.1245/s10434-009-0609-z.
77. Qazi R, Chuang JL, Drobyski W. Estrogen receptors and the pattern of relapse in breast cancer (eng). *Arch Intern Med* 1984;144(12):2365–7.
78. Rauschecker HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W, Sauer R, Schauer A, Schmoor C *et al.* Eight-year results of a prospective non-randomised study on therapy of small breast cancer. The German Breast Cancer Study Group (GBSG) (eng). *Eur J Cancer* 1998;34(3):315–23.
79. Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Silver B, Rose MA, Love S *et al.* The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy (eng). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(1):3–10.
80. Regan MM, Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Golouh R, Carbone A *et al.* Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays (eng). *J Natl Cancer Inst [Internet]* 2006;(21):1571–81. Available from: doi:10.1093/jnci/djj415.
81. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy (ENG). *Oncologist* 1998;3(4):237–52.
82. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin (eng). *J Natl Cancer Inst* 2000;92(4):328–32.
83. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial (eng). *JAMA* 2002;288(3):321–33.
84. Schaffer P, Ataseven B, Belka C, Höß C, Lindner H, Nikolajek K *et al.* Radioonkologische Behandlung. Mammakarzinome, [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]. 12th ed. Tumorzentrum München 2009, pp. 130-133: Zuckschwerdt; 2009. 346 p. (Manual / Tumorzentrum München). ISBN: 9783886039623.
85. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB *et al.* The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy (eng). *Cancer* 1994;74(6):1746–51.
86. Schnitt SJ, Connolly JL, Khettry U, Mazoujian G, Brenner M, Silver B *et al.* Pathologic findings on re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy (eng). *Cancer* 1987;59(4):675–81.
87. Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management (eng). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1281–9.
88. Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, Goodman RL. The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer (eng). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(2):279–87.
89. Swanson GP, Ryneerson K, Symmonds R. Significance of margins of excision on breast cancer recurrence (eng). *Am J Clin Oncol [Internet]* 2002;(5):438–41. Available from: doi:10.1097/01.COC.0000023419.23779.C7.

90. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P *et al.* Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer (eng). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(1):25–38.
91. Tumorregister München am Tumorzentrum München - Marchioninistr. 15 - D-81377 München. C50: Boesartige Neubildung der Brustdrüse (Frauen) (Brust, Mamma, Brusttumor, Brustkrebs, Mammatumor, Mammakarzinom, female breast cancer) [Internet] [cited 2010 Aug 18]; [12 p.].
92. Vargas C, Kestin L, Go N, Krauss D, Chen P, Goldstein N *et al.* Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy (eng). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet] 2005;(5):1514–21. Available from: doi:10.1016/j.ijrobp.2005.04.045.
93. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R *et al.* Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial (eng). *Eur J Cancer* 1990;26(6):668–70.
94. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer (eng). *N Engl J Med* [Internet] 2002;(16):1227–32. Available from: doi:10.1056/NEJMoa020989.
95. Veronesi U, Marubini E, Del VM, Manzari A, Andreola S, Greco M *et al.* Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events (eng). *J Natl Cancer Inst* 1995;87(1):19–27.
96. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P *et al.* Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial (eng). *Ann Oncol* 2001;12(7):997–1003.
97. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M *et al.* Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials (eng). *J Clin Oncol* 2001;19(6):1688–97.
98. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ *et al.* Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? (eng). *Eur J Cancer* 2003;39(7):932–44.
99. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE JR, Jeong JH, Tan-Chiu E *et al.* Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials (eng). *J Clin Oncol* [Internet] 2006;(13):2028–37. Available from: doi:10.1200/JCO.2005.04.3273.
100. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, DiPetrillo T, Boyle T, Kanski J *et al.* The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor (eng). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(4):885–91.
101. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Dietary fat and the risk of breast cancer (eng). *N Engl J Med* [Internet] 1987;(1):22–8. Available from: doi:10.1056/NEJM198701013160105.
102. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer (eng). *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(1):18–43.
103. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N *et al.* Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13 (eng). *Science* 1994;265(5181):2088–90.

## 10 Danksagung

Schließlich möchte ich mich bei allen bedanken, die zur Anfertigung und Vollendung bei dieser Dissertation beigetragen haben.

Herzlichen Dank an Prof. Dr. med. K. Friese, der mir als Doktorvater die Möglichkeit gab, in der Universitätsfrauenklinik meine Promotionsarbeit zu vollenden.

Vorzüglich gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Dr. Steffen Kahlert für die Vergabe des aufschlussreichen Themas, für seine kompetenten Ratschläge, für sein permanentes Engagement, für seine Geduld, für seine Hilfsbereitschaft und für seine exzellente Betreuung und Unterstützung.

Des Weiteren bedanke ich mich beim gesamten pathologischen Institut, für die Erlaubnis zur Einsicht im Archiv und für die Bereitstellung eines eigenen Arbeitsplatzes.

Außerdem bedanke ich mich ganz besonders bei meinen Eltern, die mich im Studium über das Nötige hinaus in allen Weiterbildungsmöglichkeiten unterstützt haben und mir somit die Möglichkeit für außerordentliche Erfahrungen gaben.



## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Nil Celik, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Die brusterhaltende Chirurgie des Mammakarzinoms in der Universitätsfrauenklinik von 2001 bis 2006“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Heidelberg, den 07.07.2014

Nil Celik